

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



## **TESIS DOCTORAL**

### **Los centenarios y sus corazones**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Miriam Rosa Ramos Cortés**

Directores

**Manuel Martínez Sellés  
Juan Manuel Ribera Casado**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Medicina**



## **LOS CENTENARIOS Y SUS CORAZONES.**

**MIRIAM ROSA RAMOS CORTÉS**

Madrid, 2015



TESIS DOCTORAL

## **LOS CENTENARIOS Y SUS CORAZONES.**

Director de la Tesis:

**Manuel Martínez Sellés**

Doctor en Medicina y Médico Adjunto del Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. Profesor asociado de la Universidad Complutense de Madrid. Profesor titular de la Universidad Europea de Madrid.

Co-director de la Tesis:

**José Manuel Ribera Casado**

Doctor en Medicina, Catedrático Emérito de Geriatría por la Universidad Complutense de Madrid y Miembro Numerario de la Real Academia Nacional de Medicina.



# **AGRADECIMIENTOS**



En primer lugar quería agradecer a mis directores, a Manuel Martínez-Sellés por su infinita paciencia durante estos casi tres años y a José Manuel Ribera por ayudarme a pesar de ir contrarreloj.

A los investigadores participantes en el estudio “Caracterización Científica del Corazón del Centenario (Estudio 4C)” que sin ellos no habría tesis y los centros a los que pertenecen que colaboraron en la recogida de datos y la realización de las pruebas:

Manuel Martínez-Sellés<sup>1, 2</sup>, Bernardo García de la Villa<sup>3</sup>, Alfonso J. Cruz-Jentoft<sup>4</sup>, María Teresa Vidán<sup>1</sup>, Pedro Gil<sup>5</sup>, Luis Cornide<sup>6</sup>, José Luis González Guerrero<sup>7</sup>, Sonia María Barros Cerviño<sup>8</sup>, Óscar Díaz Castro<sup>9</sup>, Teresa Pareja<sup>10</sup>, Elisabeth Sánchez<sup>4</sup>, Danitza Cimera<sup>1</sup>, Marta Vigara<sup>5</sup>, Javier Balaguer<sup>10</sup>, María Victoria Mogollón Jiménez<sup>7</sup>, Fernando Veiga Fernández<sup>8</sup>, Carlos González Juanatey<sup>8</sup>, Ana Testa Fernández<sup>8</sup>, Jesús Mateos del Nozal<sup>4</sup>, Sandra Vázquez<sup>1</sup>, Noelia Urueña<sup>11</sup>, Javier López Díaz<sup>11</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

<sup>2</sup>Universidad Europea de Madrid y Universidad Complutense de Madrid

<sup>3</sup>Hospital de Manacor, Mallorca

<sup>4</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid

<sup>5</sup>Hospital Clínico de San Carlos, Madrid

<sup>6</sup>Hospital del Sureste, Arganda del Rey. Madrid

<sup>7</sup>Hospital de Cáceres

<sup>8</sup>Hospital de Lugo

<sup>9</sup>Hospital do Meixoeiro, Vigo. Pontevedra

<sup>10</sup>Hospital de Guadalajara

<sup>11</sup>Hospital Universitario de Valladolid



A mi familia, lo máspreciado de mi vida. A mis padres que siempre han estado allí, a mi hermana por su ayuda en todo momento y a mi marido por la paciencia y colaboración para que esta tesis pudiese ser acabada por fin.

Y por supuesto a los CENTENARIOS, la pieza más importante en todo esto.

A mi “bichejo de dos años y medio”.



# ÍNDICE



# ÍNDICE

RESUMEN.....	15
INTRODUCCIÓN.....	21
Generalidades.....	23
Contexto teórico.....	24
Antecedentes y justificación.....	35
HIPÓTESIS.....	43
OBJETIVOS.....	47
MATERIAL Y MÉTODOS.....	51
Ámbito del estudio.....	53
Periodo de inclusión.....	53
Criterios de inclusión y exclusión.....	53
Diseño del estudio.....	54
Recogida y análisis de datos.....	64
RESULTADOS.....	69
DISCUSIÓN.....	87
Características clínicas.....	87
Electrocardiograma.....	88

Ecocardiograma.....	91
Análisis de sangre.....	93
Sexo.....	94
Seguimiento.....	95
 LIMITACIONES.....	 99
 CONCLUSIONES.....	 103
 BIBLIOGRAFÍA.....	 107
 ANEXOS.....	 123

## RESUMEN

**Antecedentes.** Los centenarios constituyen un paradigma excepcional de envejecimiento. La población centenaria se ha incrementado rápidamente en los últimos años y las enfermedades cardiovasculares son su principal causa de muerte. Hay pocos datos sobre la anatomía cardíaca, la fisiología y fisiopatología de los centenarios, no sólo debido a la relativa escasez de este tipo de individuos, sino también porque a menudo son poco estudiados.

**Hipótesis de trabajo:** Un buen conocimiento acerca de cómo es y cómo se comporta el corazón de las personas centenarias nos puede ayudar, tanto a comprender las razones que permiten alcanzar una edad tan elevada como, eventualmente, a prevenir y tratar las alteraciones que pudieran presentar.

**Objetivos.** Describir el electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y los resultados del análisis de sangre en una cohorte de personas centenarias y correlacionarlos con los datos clínicos y el pronóstico.

**Métodos.** El estudio 4C (Caracterización Científica del Corazón del Centenario) es un registro prospectivo que reclutó a 118 personas centenarias en 9 centros españoles durante un plazo de 2 años (de abril de 2011 a marzo de 2013). La localización de los centenarios se realizó usando los medios de que cada investigador disponía, por ejemplo áreas sanitarias de cada centro/centro de salud, centenarios conocidos, centenarios dados de alta de un hospital el día de la inclusión, etc. Se completó en cada caso un protocolo preestablecido que incluía entre otros datos: una valoración geriátrica integral, un estudio clínico, analítico, electrocardiográfico y ecocardiográfico, con un seguimiento de al menos 6 meses. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS (V16, SPSS, Chicago, Illinois, EE.UU.). Todos los valores de p son de 2 colas.



**Resultados.** Un total de 118 centenarios (28 hombres y 90 mujeres) fueron incluidos en el estudio, con una edad media de  $101,5 \pm 1,7$  años. Aproximadamente la mitad había completado más de 5 años de escolaridad (primaria) y considerado subjetivamente su estado de salud como muy buena (45% con puntaje  $\geq 8/10$ ). Por el contrario, sólo el 11% se mantuvo independiente en todas las actividades de la vida diaria, y la mayoría (57%) eran incapaces de caminar 6 m. Cuando el índice de Katz se dividió en 3 grupos, 42%, 21%, y 37% fueron clasificados, respectivamente, menor o ninguna dependencia (AC), dependencia moderada (D, E y H), y de dependencia total (FG). Un total de 31% mantuvo un buen estado nutricional según el MNA-SF, y el 28% no mostró deterioro cognitivo. La información sobre primeros grados-parientes que vivían más allá de los 90 años, estaba disponible para 45 sujetos. Dentro de ese grupo 29 (64,4%) centenarios tenían familiares de primer grado con más de 90 años. El ECG normal fue más frecuente en las mujeres (31,3 % vs 8,7 %,  $p = 0,01$ ). La duración media del intervalo PR fue de  $195 \pm 43$  ms, 27 sujetos (23 %) presentaron fibrilación o aleteo auricular, el 15% tenía bloqueo de rama izquierda y el 9% bloqueo de rama derecha. La ecocardiografía se realizó en 100 pacientes (84,7 %). La media de diámetros del ventrículo izquierdo (VI) fue  $4,0 \pm 0,7$  cm (telediastólico) y  $2,6 \pm 0,7$  cm (telesistólico). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue de  $60,0 \pm 10,5$  %. La media de grosor de la pared posterior del VI fue  $1,1 \pm 0,19$  cm. La valvulopatía más frecuente fue la insuficiencia aórtica, presente en el 49% (36 leve, 11 moderada y 2 graves). La estenosis de la válvula aórtica moderada o grave se encontró en 16 % y la insuficiencia mitral en el 15%. Se encontró disfunción diastólica en 55 (69.6 %) de los 79 pacientes en los que se pudo evaluar este parámetro. Las variables asociadas con la capacidad de caminar 6 metros fueron la evaluación nutricional y la dilatación de VI. Todos los sujetos fueron sometidos a un seguimiento durante al menos 6 meses. Los

predictores de mortalidad fueron la edad, la insuficiencia aórtica y los índices de Charlson y Katz.

**Conclusiones.** La mayoría de los centenarios tienen alteraciones del ECG y las anomalías en la ecocardiografía son casi universales. Más de una quinta parte presentan fibrilación auricular y la mayoría tienen disfunción diastólica. La dilatación del VI estaba presente en el 14 % y se asoció con la capacidad de caminar 6 metros. La regurgitación aórtica se encontró en 49 % y se asoció con la mortalidad.



## ABSTRACT

**Background.** Centenarians are a unique paradigm of aging. The centenarian population has increased rapidly in recent years and cardiovascular diseases are the leading cause of death. There are few data on the cardiac anatomy, physiology and pathophysiology of the centenarians, not only because of the relative scarcity of such individuals but also because they are often poorly studied.

**Working Hypothesis:** A good knowledge of how it is and how the heart of centenarians can help us both to understand the reasons that allow to reach such a high age and eventually to prevent and treat disorders that could pose behaves.

**Objectives.** Describe the ECG, echocardiogram and blood test results in a cohort of centenarians and correlate with clinical data and prognosis.

**Methods.** The study 4C is a prospective registry that enrolled 118 centenarians in 9 Spanish hospitals for a period of two years (April 2011 to March 2013). The location of centenarians was performed using the means available to each researcher, for example health areas of each center / health center, known centenarians, centenarians discharged from hospital the day of inclusion. It was completed in each case a predetermined protocol which included among other data: Comprehensive geriatric assessment, clinical, analytical, electrocardiographic and echocardiographic study, followed for at least 6 months was performed. A descriptive analysis of all variables was performed. All statistical analyzes were performed using SPSS software (V16, SPSS, Chicago, Illinois, USA).

**Results.** A total of 118 centenarians (28 men and 90 women) were included in the study, with a mean age of  $101.5 \pm 1.7$  years. About half had completed more than five years of schooling (primary) and subjectively considered their health as very good (45% with score  $\geq 8 / 10$ ). By contrast, only 11% remained independent in all activities

of daily living, and most (57%) were unable to walk 6 m. When the Katz index was divided into 3 groups, 42%, 21%, and 37% were classified, respectively, lower or no dependence (AC), moderate dependency (D, E and H), and total dependence (FG) . A total of 31% maintained a good nutritional status according to MNA-SF, and 28% showed no cognitive impairment. The information on first-degree relatives who lived beyond 90 years living was available for 45 subjects, of whom 29 (64.4%) had first-degree relatives with more than 90 years. The normal ECG was more common in women (31.3% vs 8.7%,  $p = 0.01$ ). The average duration of the PR interval was  $195 \pm 43$  ms, 27 subjects (23%) had atrial fibrillation or flutter, 15% had left bundle branch block and 9% right bundle branch block. Echocardiography was performed in 100 patients (84.7%). Men a left ventricular (LV) ejection fraction was  $60.0 \pm 10.5\%$ . The average thickness of the posterior LV wall was  $1.1 \pm 0.19$  cm. The most common valvular aortic insufficiency was present in 49% (36 mild, 11 moderate and 2 severe). Moderate or severe aortic valve stenosis was found in 16%, mitral valve regurgitation in 15%, and aortic valve regurgitation in 13%. Diastolic dysfunction was assessed in 79 subjects, and was present in 55 (69.6%). The variables associated with the ability to walk 6m were nutritional assessment and dilation of LV. All subjects underwent followed for at least 6 months. The predictors of mortality were age, aortic insufficiency and Charlson indices and Katz.

**Conclusions.** Centenarians have frequent ECG alterations and abnormalities in echocardiography. Over one-fifth has atrial fibrillation, and most have diastolic dysfunction. LV dilation was associated with the ability to walk 6 meters. Significant abnormalities in echocardiography were associated with mortality.

# INTRODUCCIÓN



## **GENERALIDADES.**

En la actualidad en España existen unos 14.642 centenarios (1). A pesar de que cada vez son más en la sociedad, poco se sabe sobre cómo es la fotografía de su realidad. Para paliar ese desconocimiento, hace unos años la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia puso en marcha el Registro Nacional de Centenarios de España (Proyecto RENACE) (2). Cuyos objetivos generales fueron poder establecer asociaciones entre fenotipo (los datos que se recogen en la entrevista y en la historia) y genotipo (estudiado en los laboratorios de genética) o biomarcadores en suero o pelo. Hasta ahora en España no había ningún registro nacional de estas características.

Aunque la principal causa de muerte de los centenarios son las enfermedades cardiovasculares, existen muy pocos datos de la anatomía, fisiología y fisiopatología de su corazón. Esto es debido, además de a su escaso número, a que habitualmente son muy poco estudiados. Algunos autores (3, 4, 5, 6) han sugerido que, por selección natural, el corazón del centenario podría ser excepcionalmente sano, sin embargo, los datos además de escasos y derivados de series pequeñas, son discrepantes.

El estudio que vamos a presentar incluyó a 118 centenarios en 9 centros de 5 comunidades autónomas, en un periodo de 2 años.

Nuestro principal interés ha sido caracterizar el corazón del centenario, en una muestra amplia de sujetos, partiendo de la idea de que el estudio sistemático de la anatomía y función cardíacas en sujetos que han llegado a estas edades tan avanzadas puede aportar interesantes datos respecto al efecto de la edad en el corazón y al desarrollo de posibles estrategias para prevenir o mitigar dicho efecto.



## CONTEXTO TEÓRICO

El interés por el fenómeno del envejecimiento no es exclusivo de las sociedades modernas sino que ha estado presente a todo lo largo de la historia y referido a campos tan diversos como pueden ser la filosofía, el arte o la medicina. En la actualidad asistimos a una situación singular, donde cada vez es mayor el número de personas que sobrepasan las barreras cronológicas que marcaban los límites de la vejez, lo que convierte al envejecimiento poblacional en uno de los desafíos más importantes para las sociedades modernas (7).

En el plano individual, envejecer significa aumentar el número de años vividos, paralelamente a la evolución cronológica, coexisten fenómenos de naturaleza bio-psíquica y social, importantes en la percepción de la edad y del envejecimiento.

El proceso de envejecer se inicia con el nacimiento, hay quien lo sitúa en torno a los 30 años, a partir del momento en que se ha alcanzado la plenitud y los fenómenos catabólicos empiezan a dominar sobre los anabólicos (8). Es un proceso de naturaleza multifactorial. El denominador común más importante es la pérdida de mecanismos de reserva del organismo, lo que determina un aumento en la vulnerabilidad ante cualquier tipo de agresión, y con ello mayor probabilidad de sucumbir ante la enfermedad y la muerte. (9).

Esta pérdida de vitalidad ha sido definida como la incapacidad progresiva que tiene el organismo en la realización correcta de sus funciones biológicas, que se produce por el deterioro progresivo de sus funciones fisiológicas a medida que el hombre envejece y esto ocurre incluso en ausencia de enfermedad. Envejecer no es lo mismo que enfermar, si bien, habitualmente, la vejez puede verse acompañada de un gran número de padecimientos. Al describir cualquier proceso relacionado con el

envejecimiento es difícil separar nítidamente el envejecimiento como un proceso biológico, del envejecimiento patológico (9, 10).

Lo deseable es envejecer en las mejores condiciones posibles, sin historia clínica previa de enfermedad significativa, con ausencia de factores de riesgo importantes, con desgaste fisiológico mínimo y disponiendo de una buena influencia genética hacia la longevidad y envejecimiento satisfactorio. Cuando esto ocurre estamos en presencia de un envejecimiento con éxito, responsable de la longevidad excepcional. La edad de fallecimiento de estos privilegiados individuos se aproximaría a lo que se conoce como esperanza de vida máxima, es decir el máximo periodo de tiempo que puede alcanzar la vida de un individuo que en el caso de la especie humana se sitúa alrededor de los 120 años. En contraposición al “*successful aging*” (11), como se conoce este fenómeno en lengua inglesa, existe un envejecimiento patológico que se aprecia en los individuos que acumulan enfermedades y factores de riesgo en edades tempranas, con lo que se reduce progresivamente su esperanza de vida (12).

## **Concepto de envejecimiento**

No se dispone de una definición universalmente aceptada del proceso de envejecimiento. Denham Harman en 1956 lo definió como la acumulación progresiva de cambios con el tiempo, que provocan el aumento de probabilidad de enfermedad y muerte del individuo (13). También se puede definir también como el deterioro de las estructuras y funciones que llegan a un pico o meseta máximos durante el desarrollo, crecimiento y maduración de todos los individuos de una especie dada (14). En el envejecimiento intervienen factores primarios o intrínsecos, a los que la literatura atribuye alrededor del 25% de los cambios que presenta la persona mayor y elementos secundarios vinculados a las secuelas de de las enfermedades previas y, sobre todo al

tipo de vida anterior de cada sujeto. Serían factores ambientales y se les considera responsables del 75% de estos cambios.

Bernard Strehler (15), reconocido gerontólogo americano, define el envejecimiento como un fenómeno universal, que ocurre en menor o mayor medida en todos los individuos de una especie, es intrínseco, por ser provocado por causas endógenas, no dependiendo de factores externos o de origen ambiental, es progresivo, porque los cambios que conducen a envejecer se dan de manera paulatina a lo largo de la vida y finalmente lo considera un proceso deletéreo, es decir que un determinado fenómeno sólo se considerará parte del proceso de envejecimiento si es dañino.

Así en la **tabla 1** podemos ver por qué se caracterizan estos cambios vinculados al envejecimiento primario.

<b>Cambios vinculados al envejecimiento primario caracterizados por ser:</b>
• <u>C</u> umulativos (acumulados a lo largo de la vida)
• <u>U</u> niversales (afectan a todo el organismo)
• <u>P</u> rogresivos (graduales en el tiempo)
• <u>I</u> ntrínsecos ( <i>haya o no haya influencias externas</i> )
• <u>I</u> ntrínsecos ( <i>haya o no haya influencias externas</i> )
• <u>D</u> eletéreos ( <i>reducen la capacidad funcional</i> )

**Tabla 1.** Características de los cambios del envejecimiento primario.

También resulta difícil establecer una definición funcional del envejecimiento. Algún autor define el envejecimiento cuando se han producido un 60% de las modificaciones fisiológicas atribuibles a la edad, un aspecto que, obviamente resulta muy difícil de determinar. En términos más generales hay quien habla de aquella

situación en la que hay una evidente capacidad disminuida en el mantenimiento de la homeostasis (16). En todo caso a efectos prácticos lo más importante que debe tenerse en cuenta como determinante de las consecuencias del proceso de envejecer es la pérdida progresiva e irreversible de buena parte de los mecanismos de reserva con los que nacemos.

No es un fenómeno que se produzca a la misma velocidad entre unos y otros individuos, ni tampoco entre los diferentes componentes orgánicos de una misma persona. Ello marca diferencias individuales muy importantes que se acentúan a todo lo largo de la vida (17).

Actualmente no están establecidas con absoluta nitidez las causas que conducen al envejecimiento, se han propuesto diferentes teorías para explicar el deterioro y los cambios degenerativos que se producen. Diversos autores las han dividido en dos categorías generales: las que afirman que el envejecimiento es el resultado de la suma de alteraciones que ocurren de forma aleatoria y se acumulan a lo largo del tiempo (teorías estocásticas), y las que suponen que el envejecimiento está predeterminado (teorías no estocásticas) (9). Ambas teorías no son mutuamente excluyentes, de hecho, se ha propuesto que desde el nacimiento a la senectud existe un descenso de la influencia de la actividad genética y un incremento de los efectos de los sucesos estocásticos (18).

### **Envejecimiento Fisiológico y Patológico. Cambios relacionados.**

Los dos modos distintos de envejecer, el envejecimiento fisiológico (biológico o normal) y el envejecimiento patológico (acompañado de una o más patologías específicas), provocan interés y controversia. Numerosos autores han tratado de separar

el envejecimiento fisiológico del patológico, sin embargo de acuerdo a su estrecha relación estos intentos han sido infructuosos **(19)**.

En esta línea estaría en concepto de fragilidad y envejecimiento. La fragilidad se define como un estado de susceptibilidad en el que un individuo presenta una reducción de su reserva física, que hace que tenga una mayor probabilidad de presentar un resultado adverso cuando se encuentra en una situación de estrés. El concepto de fragilidad adquirió notoriedad después de una publicación de referencia de Fried et al, en la que la fragilidad se describía como una baja actividad física general, una pérdida de peso involuntaria, una baja velocidad de la marcha, fatiga y pérdida de fuerza física. **(20)**. Posteriormente en otros trabajos se amplió esta definición incluyendo otros factores, como la comorbilidad médica, la pérdida de la independencia en la realización de las actividades de la vida diaria, el valor bajo de albúmina y el deterioro cognitivo **(21, 22)**. La base fisiopatológica de la fragilidad radica en una interrelación de los cambios biológicos asociados a la edad avanzada con el «desgaste» a largo plazo que causa una disfunción orgánica subclínica **(23, 24)**. La aplicación de un factor de estrés (en forma de una enfermedad) hace que la enfermedad «subclínica» pase a ser «clínica», lo que puede comportar un resultado adverso grave. De la misma forma que influye en la tendencia a la cronicidad en procesos agudos que antes eran de difícil control y no se llegaban a superar. De este modo la cronicidad de estas enfermedades y eventos adversos se traduce en complicaciones, aumento de los costes, y tendencia a la discapacidad y a la dependencia.

En la actualidad no se sabe con certeza que es el envejecimiento normal. Gran parte de la información proviene de estudios transversales, que comparan grupos de población de diferentes edades. Durante los últimos 40 años la multiplicación de los estudios longitudinales nos está proporcionando una información mucho más precisa

sobre lo que pudiéramos considerar como los cambios fisiológicos que tienen lugar durante el proceso de envejecer. En el terreno que aquí nos interesa, el referido al corazón, el primero y más importante de estos estudios ha sido el longitudinal de Baltimore cuyos primeros resultados se publicaron en 1984 (25). El papel de los factores ambientales en este sentido ha sido enfatizado en otro estudio longitudinal, donde se siguió una población durante la última fase del envejecimiento y que puso de manifiesto las grandes diferencias existentes derivadas, sobre todo, de factores ambientales y del tipo de vida (26).

El envejecimiento normal se acompaña de pérdida progresiva de rendimiento fisiológico. Esta involución no supone un riesgo para la supervivencia y suele ser compatible con la preservación de un adecuado nivel funcional, quizás con la excepción en personas muy ancianas como es el caso de los centenarios (27). Todas las funciones fisiológicas pierden eficiencia. Puede afirmarse que se produce pérdida de la capacidad de mantener estable el medio interno del individuo frente a las perturbaciones del ambiente, (pérdida de homeostasis) como, es la menor tolerancia de las personas mayores ante temperaturas extremas, infecciones y situaciones de estrés en general. La fuerza y elasticidad en el sistema músculo-esquelético se deterioran, se produce un descenso de la filtración de los riñones, de la ventilación de los pulmones y del flujo máximo sanguíneo. Aumenta la intolerancia a la glucosa, la pérdida de visión, audición, memoria, coordinación motora y otras funciones fisiológicas de importancia.

La mayoría de los órganos vitales sufren fenómenos de atrofia o degeneración. Esto es más notable en aquellos órganos compuestos por células post-mitóticas como las neuronas, células miocárdicas, musculares o las del parénquima renal. (28, 29, 30)

En las **tablas 2 y 3** podemos ver los cambios morfológicos y funcionales en relación con el envejecimiento del aparato y sistema cardiovascular que nos ocupa (9).

<b>Aparato cardiovascular</b>
Reducción en el número de células marcapaso
Mayor grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo
Aumento de las áreas de fibrosis
Menor número de miocitos, con modificación en las características del sarcolema y en la composición de las isoenzimas
Calcificaciones valvulares y subvalvulares
Degeneración mixoide de las valvas auriculoventriculares
Engrosamiento de la pared arterial

**Tabla 2.** Principales cambios morfológicos del aparato cardiovascular en relación con el envejecimiento.

<b>Aparato cardiovascular</b>
Incapacidad progresiva para alcanzar frecuencias muy elevadas con el ejercicio
Peor respuesta b-adrenérgica
Aumento de la poscarga
Aumento de la duración de la sístole por un enlentecimiento en su fase de relajación muscular, con acortamiento paralelo en la duración de la diástole
Peor llenado diastólico, sobre todo en situaciones de estrés
Utilización del mecanismo de Frank-Starling para mantener el volumen minuto con el ejercicio
Probable pérdida de la contractilidad durante el ejercicio

**Tabla 3.** Principales cambios fisiológicos-funcionales del aparato cardiovascular en relación con el envejecimiento.

También se puede apreciar asociado al envejecimiento, un aumento en la sensibilidad a los traumatismos, las infecciones y a muchas formas de estrés, así como un deterioro del sistema inmunitario que da lugar a enfermedades autoinmunes. Aumentan los casos de cáncer y de enfermedades degenerativas en ancianos, que son la mayor causa de muerte y de pérdida de calidad de vida (31).

Todos los anteriores procesos se ponen de manifiesto a medida que avanza la edad, coincidentemente las demandas metabólicas se reducen y se requieren menos reservas energéticas lo que explicaría el hecho, que individuos a los que no se les han asociado enfermedades, en el envejecimiento presentan un adecuado equilibrio de sus sistemas fisiológicos.

Al analizar aspectos nutricionales en los centenarios, no puede subvalorarse el sistema digestivo por el papel que desempeña en el procesamiento de los alimentos y su incorporación al medio interno. Existen cambios a lo largo del tracto gastrointestinal que participan en la disfunción digestiva generando menor aporte de nutrientes.

El menor aporte calórico pudiera estar en relación con las demandas del organismo ayudando a la menor generación de radicales libres tan dañinos en el envejecimiento celular (32, 33). A la nutrición se le atribuye un importante papel en el mejoramiento o empeoramiento de la pérdida de tejidos y funciones relacionadas con la edad (sin tener en cuenta el factor genético), las influencias medio ambientales y las diferencias de sexo y género (34, 35).

## **Longevidad**

En el término “longevidad” se incluyen 2 conceptos diferentes: longevidad máxima y longevidad media. A efectos prácticos se habla de esperanza de vida media y de esperanza de vida máxima. Por esperanza de vida media se entiende aquella que en



un lugar y en un momento determinada se supone a partir de modelos estadísticos que va a ser alcanzada por el 50% de la población. La longevidad (esperanza de vida) máxima es la edad máxima que un individuo de una especie puede alcanzar y tiene su sistema de medición a través del registro civil, un instrumento que se constituyó en la mayor parte de los países a lo largo del siglo XIX. Varía para cada especie y en la humana se sitúa en torno a los 120 años. El máximo caso registrado corresponde a una mujer francesa fallecida en 1997 a los 122 años

La longevidad media de la especie humana ha aumentado considerablemente a lo largo de la historia. Esto ha tenido lugar debido a múltiples factores, entre los cuales el más importante es la potabilización del agua con sus secuelas de descenso de la mortalidad infantil, del neonato y de la madre, reducción de las enfermedades infecciosas y del riesgo de deshidratación etc. Junto a ello el descubrimiento de los antibióticos, de las vacunas y en general al mejor control de las enfermedades infecciosas, así como una nutrición más elaborada, mejores condiciones higiénicas, lucha contra los factores de riesgo de todo tipo, o mejor tratamiento de enfermedades como el cáncer, la diabetes, etc.

En los últimos años ha aumentado y lo sigue haciendo en todos los países desarrollados el número de centenarios, sin que prácticamente se haya modificado la esperanza de vida máxima. Los centenarios parecen haber estado presentes en cualquier época de la historia de la humanidad, independientemente del tamaño de la población y el nivel de mortalidad, ejerciendo una indiscutible fascinación **(36)**.

Históricamente el tema de los centenarios ha sido objeto de diversas recopilaciones existiendo datos interesantes con relación a longevos famosos, sin embargo muchos estudiosos del tema han planteado hipótesis contrarias, negando las evidencias que sustentan la existencia de centenarios antes de la era industrial **(37)**.

El aumento en longevidad media y máxima ha producido un crecimiento del grupo poblacional entre 60 y 100 años y más. Los avances en investigación acerca de la longevidad han tenido idénticos resultados, se ha conseguido aumentar la longevidad media en varias líneas de investigación, pero son pocos los avances en el aumento de la longevidad máxima.

Diversas investigaciones realizadas **(38, 39)** sobre amplios grupos de la población y sobre gemelos univitelinos, han llegado a la conclusión, ya comentada, de que alrededor del 25-30% de los factores condicionantes de la duración de la vida están genéticamente determinados, mientras que los restante 70-75% guardan una estrecha relación con los hábitos de vida: actitud mental positiva, ricas relaciones humanas, aceptación de las propias limitaciones, actividad física, oportunidades y responsabilidades socioculturales y hábitos saludables de alimentación y nutrición, a su vez los límites de la esperanza de vida también están determinados por las diferencias biológicas y fisiológicas. La esperanza de vida de las mujeres suele superar la de los hombres en un porcentaje del 5-10%. Este incremento en los límites de vida de mujeres y hombres se mantiene en los últimos años y se prevé siga sucediendo.

Los centenarios constituyen el mejor ejemplo de envejecimiento satisfactorio, más que víctimas son sobrevivientes y la mayoría han desarrollado mecanismos que le han permitido enfrentarse a múltiples limitaciones logrando sobrevivir o retrasar las enfermedades relacionadas con la edad y alcanzando el límite extremo de vida humana. Aproximadamente el 30–50% de los centenarios presentan un estado clínico, funcional y psicológico relativamente bueno, a pesar de su edad avanzada y como grupo difieren dentro de sí y con otros grupos en sus características socio demográficas, socioeconómicas, estilo de vida y perfiles de salud **(40, 41)**.

Los estudios realizados a nivel mundial como los de Okinawa, en Nueva Inglaterra, Georgia, Suecia, Inglaterra, Dinamarca, Francia, Italia, Japón y China han refutado la hipótesis que las personas de 100 años o más son dependientes, dementes, discapacitadas o presentan algún grado de invalidez. Los centenarios pueden realizar sus actividades instrumentales de la vida diaria como los quehaceres de la casa y manejar sus propios medicamentos, además experimentan pocas limitaciones en las actividades básicas de la vida diaria. Aproximadamente el 30% de los centenarios llega a sus 100 años con un estado cognitivo adecuado **(42, 43)**.

## ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Al final del siglo XX hubo quien predijo que en el año 2050 la esperanza de vida media sería de 100 años (44), pero la realidad es que hoy en día solo uno de cada 5.000 o 10.000 habitantes de los países desarrollados vive más de 100 años (45, 46) y no parece que estas cifras hayan cambiado de forma significativa desde finales del siglo XIX hasta los años 70 (47). Sin embargo, desde entonces el número de centenarios se ha incrementado hasta 10 veces en algunos países (48, 49, 50), aunque esto último no implica necesariamente un incremento del porcentaje de personas que llegan a los 100 años (51).

En España el Instituto Nacional de Estadística calculaba que existían, en enero de 2015, 14.642 centenarios de un total de 46.600.949 españoles (1), es decir uno por cada 3.183 habitantes.

Los centenarios por definición son supervivientes que han vivido al menos 100 años, lo cual supone sobrepasar en aproximadamente 20 años la esperanza de vida media. Constituyen un paradigma excepcional de envejecimiento y pueden proporcionar información valiosa sobre los factores que intervienen en el logro de la longevidad. Un desafío fundamental de la gerontología es comprender cómo los centenarios viven más tiempo y qué características biológicas, psicológicas y sociológicas están relacionadas con esta mayor supervivencia.

Aunque los estudios de centenarios siguen siendo una rareza dentro de la investigación gerontológica, el interés en esta área ha aumentado de forma constante durante los últimos años (3). Se han realizado estudios en Estados Unidos, Japón y Europa (Italia, Hungría, Francia Suecia, Finlandia, Dinamarca y Grecia). (3, 4, 5, 6). En contra de lo que se piensa sobre ellos, personas extremadamente frágiles al final de la vida, se ha objetivado que el 20-25% de los centenarios viven en la comunidad, no

tienen afectación cognitiva y tienen una percepción de su salud excelente **(52)**. Aunque por otro lado también se ha descrito que al menos un 50% tiene demencia **(6)** y, como era de esperar, un 60-70% tienen discapacidad, siendo mas de la mitad de estos totalmente dependientes **(53)**.

Considerando la máxima longevidad de los seres humanos, los centenarios representan el último eslabón en cuanto a independencia, dependencia, fragilidad y resistencia. Hay mucho que aprender de los centenarios, sobre supervivencia, enfermedad, fragilidad e independencia, con vistas a promover la salud y la independencia de todos aquellos que aspiran a tener una satisfactoria calidad de vida en la vejez **(54)**. En esta línea surgen estudios como el publicado en Grecia **(55)**, que examinan características sociodemográficas y factores de personalidad en centenarios, prestando especial atención a las diferencias por sexo.

Las diferencias relacionadas con el sexo en la longevidad humana son particularmente evidentes en esta población, donde las mujeres superan a los hombres en una proporción de 1,7 a 1 **(56)**. Aunque la longevidad femenina ya se ha relacionado con un saludable estilo de vida **(56, 57)** las diferencias de sexo se han incorporado a los mecanismos intrínsecamente asociados con el envejecimiento, como la longitud y la erosión dinámica de los telómeros humanos **(58)**. Además se ha descrito la asociación del sexo con “genotipos cardiovasculares”, como la apolipoproteína E y enzima convertidora de angiotensina **(59)**. Estos mecanismos, casi de forma universal, favorecen a las mujeres **(60)**. La exposición ovárica, al menos hasta la menopausia **(61)** contribuye a explicar el origen de la protección de las mujeres. En contraste, la población masculina es más vulnerable a los cambios externos **(62)**.

Aunque las enfermedades cardiovasculares son las enfermedades crónicas más prevalentes **(6)** y la primera causa de muerte en este subgrupo de la población **(63, 64)**, a

pesar de estar infradiagnosticadas **(4)**, existen muy pocos datos de la anatomía, fisiología y fisiopatología cardíaca del centenario. Esto se debe, además de a la relativa escasez de estos individuos, a que con frecuencia son poco estudiados, por situaciones de inmovilidad relativa y/o por ser reacios sus médicos a realizar exploraciones que implican desplazamientos a centros sanitarios o alguna agresividad. En 1987 una serie de autopsias de centenarios demostró como primera causa de muerte las infecciones debido al bajo uso de los antibióticos, y en muy pocos centenarios se pudo objetivar hipertensión arterial, enfermedades cerebrovasculares o eventos cardiovasculares **(64)**. La prevalencia de la enfermedad cardiovascular aumenta con la edad, aunque las condiciones tales como infarto de miocardio o la fibrilación auricular pueden causar sólo síntomas sutiles en los centenarios y muchas veces pasar desapercibidos **(65, 66, 67)**.

Algunos autores han sugerido que, por selección natural, el corazón del centenario podría ser excepcionalmente sano **(68, 69)**, con una menor prevalencia de la fibrilación auricular **(70)**, diabetes mellitus y otros factores de riesgo cardiovascular **(5, 71)**. Por otro lado, el envejecimiento se asocia con grandes cambios en la estructura y función cardiovascular **(72)** que pueden resultar en hallazgos electrocardiográficos y ecocardiográficos detectables. Roberts et al en 6 autopsias de centenarios, no encontró ningún dato de isquemia miocárdica ni de insuficiencia cardíaca **(68)**, Klatt et al también encontraron muy poca patología cardiovascular en su serie **(64)** y Wakida et al **(69)**, tras estudiar 32 centenarios, todos con ECG y 23 también con Holter, no encontraron ni un solo caso de fibrilación auricular. Sin embargo, los datos además de escasos y derivados de series pequeñas, son discrepantes, Chessari et al, usando solo el ECG, objetivaron fibrilación auricular en 6 de cada 49 centenarios estudiados (12%) **(73)**, y en un estudio de 49 centenarios, Sadiq et al **(46)** encontraron altas prevalencias

de hipertrofia ventricular, valvulopatías e hipertensión pulmonar. La alta prevalencia de hipertrofia ventricular también se ha descrito en nonagenarios en un reciente estudio de Leibowitz donde describe un gran número de ancianos con aumento del tamaño de cavidades izquierdas del corazón sin alteración diastólica relacionado con la dependencia en las actividades de la vida diaria (74). Recientemente Basile et al (30) analizaron el ECG de 42 centenarios donde su hallazgo más frecuente fueron el hemibloqueo anterior izquierdo y la hipertrofia ventricular izquierda con una tasa de fibrilación auricular del 12%. Algunas de estas discrepancias probablemente derivan de la procedencia de los individuos, ya que los estudios con los datos más favorables se han realizado en centenarios que murieron de causa no cardíaca (68) o que vivían en su domicilio (69) mientras que los menos favorables incluyeron también a pacientes inmovilizados (73) o se realizaron exclusivamente en hospitalizados (46). Un estudio ecocardiográfico previo en los centenarios fue retrospectivo, se llevó a cabo en un pequeño grupo de 63 centenarios hospitalizados, con análisis local y no tenía datos de ECG ni de seguimiento (46).

Aparecen nuevos estudios de los estilos de vida de los centenarios por si hubiese algún factor medioambiental que influyera en la longevidad, pero Swapnil et al no encuentran ninguna diferencia con el resto de la población (75). Algunos estudios en centenarios han identificado una serie de características asociadas con la longevidad extrema, incluyendo las preferencias alimentarias, el estado civil, la personalidad, los niveles de apoyo de la familia y la educación. Incluso se está estudiando la influencia de los estilos de vida modificables tales como la dieta y la nutrición en la longevidad y el mantenimiento de una buena capacidad funcional, a través de la determinación de los más apropiados biomarcadores para controlar cambios en el estado de salud y nutrición y buscar terapias para los más longevos (76). Un estudio muy reciente que no solo

estudia a centenarios sino también a “supercentenarios” (edad de 110-119 años) observa un retraso progresivo en al edad de comienzo de deterioro cognitivo y funcional, enfermedades relativas a la edad y morbilidad según va aumentando la edad **(77)**.

La investigación sobre los genes asociados a la longevidad es relativamente reciente y la mayoría de los datos provienen de trabajos realizados en los últimos 10-15 años. En uno de los primeros grandes estudios de centenarios, el New England Centenarian Study **(78)** realizado desde 1988, se estudian familias enteras de centenarios y se observa que los hermanos de centenarios tenían mayor esperanza de vida que el resto de la población estudiada, pero en ningún momento se diferenciaba si estaba mediado por factores genéticos o medioambientales. Lo mismo que los estudios realizados en familias de mormones en 2001 por Kerber, R. A. **(79)**. En 1990 Krach en Estados Unidos estudia a los centenarios dando mucha más importancia a las características demográficas que a los factores genéticos **(80)**. Los estudios epidemiológicos han demostrado que existe un elevado riesgo relativo, de cuatro a siete veces, entre hermanos de centenarios de alcanzar dicha edad y que en los hijos de centenarios esta posibilidad se incrementa de 8 a 17 veces respecto a los individuos cuyos padres no lo son **(68, 81, 82)**. Estos análisis se centran en poblaciones humanas de edad avanzada, fundamentalmente nonagenarios y centenarios, habitualmente con tamaños muestrales relativamente escasos, a lo que se une la dificultad de que la longevidad se considera como un rasgo complejo que se ve afectado por factores genéticos y ambientales con interrelaciones entre ellos. En los años noventa aparecen varios estudios que describen dos tipos de genes: los que predisponen a enfermedades y muerte prematura **(83, 84)** como el Apo E, E-4 que se asocia a Enfermedad de Alzheimer y enfermedades cardiovasculares **(85-89)**. Los estudios que han comparado centenarios con individuos de edad media han encontrado polimorfismos en genes que



se han asociado con la longevidad, algunos de forma bastante unánime como APOE y FOXOA3 (90). Y no sólo en longevidad sino también en enfermedades que se dan en este momento de la vida, como indicaban Solveman et al en 1999 quienes llegaron a la conclusión que hermanos de nonagenarios cognitivamente intactos tenían una resistencia genética a la Enfermedad de Alzheimer comparado con los individuos más jóvenes (91, 92). El desarrollo de nuevas técnicas genéticas posiblemente permita identificar más genes relacionados con una mayor supervivencia lo que podría ser un primer paso a la hora de desarrollar fármacos que incrementen la calidad o el tiempo de vida.

Como vemos, los estudios realizados en centenarios son relevantes, no solo porque son el segmento de la población mundial que más está creciendo (solo en EE.UU. se prevé que superen el millón antes del fin del siglo) (49), sino sobre todo porque son fundamentales a la hora de entender el proceso de envejecimiento y la longevidad (49).

# **HIPÓTESIS**



# **HIPÓTESIS**

## **PRINCIPAL**

- El corazón del centenario tiene peculiaridades anatómicas y fisiológicas detectables mediante un estudio con ECG, ecocardiograma y estudio analítico.

## **SECUNDARIAS**

1 - La mayor longevidad en los centenarios se puede asociar a unos estilos de vida saludables.

2 - Puede existir una asociación entre las características del corazón y la situación funcional, cognitiva, nutricional del centenario, así como con la presencia de síndromes geriátricos.

3 - El corazón de un centenario tiene diferencias anatómicas y fisiológicas relacionadas con el sexo.



## **OBJETIVOS**



## **OBJETIVOS**

### **PRINCIPAL**

- Describir las peculiaridades anatómicas y fisiológicas del corazón del centenario y relacionarlas con las características basales de los sujetos.

### **SECUNDARIOS**

- 1 - Valorar la presencia de anomalías electrocardiográficas y ecocardiográficas en centenarios.
- 2 - Describir la prevalencia de distintos síndromes geriátricos en centenarios en nuestro medio y describir cual es su situación funcional, mental y nutricional. Evaluar si existe una asociación entre estos y las características del corazón del centenario.
- 4 - Describir los estilos de vida y la prevalencia de comorbilidad en centenarios.
- 5 - Describir las diferencias relacionadas con el sexo en el ECG, ecocardiograma, y los resultados de los análisis de sangre, correlacionarlos con los datos clínicos y la evaluación geriátrica integral.





# **MATERIAL Y MÉTODOS**



## MATERIAL Y MÉTODOS

Esta memoria de tesis esta basada en el estudio Caracterización Científica del Corazón del Centenario (4C) es un registro prospectivo que reclutó a 118 centenarios (definidos como personas de 100 años o más en el día de la evaluación) en 9 centros españoles durante un período de 2 años (abril de 2011 a marzo de 2013). Los investigadores y centros a los que pertenecen se muestran en el **anexo I**.

La localización de los centenarios se realizó usando los medios de que cada investigador disponía, por ejemplo áreas sanitarias de cada centro/centro de salud, centenarios conocidos, sujetos de la consulta o dados de alta de un hospital el día de la inclusión, y se les invitaba a ir al centro a realizar el estudio según protocolo. La hospitalización fue el único criterio de exclusión, aunque los pacientes se podrían incluir en el día de su alta hospitalaria.

La historia clínica se obtuvo mediante entrevista directa con los sujetos y los cuidadores. Los antecedentes clínicos se obtuvieron mediante la comprobación de los registros clínicos en papel y en ordenador en cada centro. La edad se confirmó mediante el Registro Nacional de la Salud. Todos los centenarios fueron evaluados clínicamente y funcionalmente de acuerdo con un protocolo que se especifica más adelante. Las variables sociodemográficas registradas fueron edad, sexo, lugar de nacimiento, localización/domicilio (vive solo / con familia / en residencia de ancianos), hábitat (zonas rurales o urbanas), estado civil, número de hijos y el nivel de educación. Actividades físicas, culturales, profesionales o regulares antes y después de los 65 años de edad, frecuencia de los contactos con los miembros de la familia y si los sujetos pasaban más de 2 horas a solas al día. La información relativa a los parientes vivos de primer grado mayores de 90 años se registró cuando estaba disponible. La evaluación física incluyó presión arterial, frecuencia cardiaca, peso, altura y circunferencia de la

cintura. Se registraron consumo de tabaco y alcohol. El estado de salud percibido subjetivamente se midió en una escala de 1 a 10. El estado cognitivo se evaluó mediante el cuestionario *Short Portable Mental Status* (SPMSQ) **(93)**, el estado nutricional mediante el test *Mini Nutritional Assessment - Short Form* (MNA-SF) **(94)**, las actividades de la vida diaria mediante el índice de Katz **(95)**, y la comorbilidad mediante el índice de Charlson **(96)**. Todas las medidas fueron obtenidas por médicos entrenados. El rendimiento físico se evaluó mediante la medición de la capacidad de caminar 6 metros y el tiempo necesario para caminar 6 metros a paso normal (velocidad de la marcha).

Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas y los parámetros bioquímicos medidos al inicio del estudio para todos los sujetos utilizando métodos estándar en el laboratorio clínico de rutina de cada centro. Los parámetros incluyeron la troponina, péptido natriurético tipo B (BNP), y / o pro-BNP (según la disponibilidad de cada centro). Un ECG estándar de 12 derivaciones fue registrado y analizado por 2 investigadores que eran ciegos a los datos clínicos según la clasificación incluida en el Código de Minnesota **(97)**. Las discrepancias se resolvieron mediante un segundo examen conjunto del ECG. Se realizó ecocardiograma, a menos que la técnica no estaba disponible en el día de la evaluación clínica. La lectura de los electrocardiogramas y los ecocardiogramas se realizó de forma centralizada en el corelab del Hospital Universitario de Valladolid/Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid. La inclusión de datos se realizó de forma centralizada en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid, en una base de datos previamente preparada con controles que impedían la introducción de datos erróneos.

Después de las evaluaciones iniciales, los sujetos fueron seguidos por llamada telefónica, una única llamada durante un periodo de tiempo de 6 a 34 meses, donde se

registro el momento de la muerte en aquellos que fallecieron durante el seguimiento. Todos los participantes o sus representantes firmaron un consentimiento informado por escrito.

El estudio 4C se organizó desde la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología, en colaboración con la Sociedad Española de Geriatria y Gerontología. Cumple con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

#### - ÁMBITO DEL ESTUDIO

La localización de los centenarios se realizó usando los medios de que cada investigador disponía, por ejemplo áreas sanitarias de cada centro/centro de salud, sujetos conocidos, en seguimiento en al consulta externa, datos de alta de un hospital el día de la inclusión, etc. Y se les invitaba a acudir a cada centro correspondiente. Siguiendo la metodología anterior en todos los centros clínicos participantes se comprobó la capacidad de detectar más de 10 centenarios por centro.

#### - PERIODO DE INCLUSIÓN

Los centenarios fueron recogidos durante un periodo de 2 años. Desde abril de 2011 hasta marzo de 2013.

#### - CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Individuo de 100 o más años en el que sea factible un desplazamiento al centro donde esté el investigador y que dé (él, o en caso de incapacidad, su familia) su consentimiento informado para participar en el estudio. (**Anexo II**).

En los sujetos ingresados en el hospital la inclusión se realizó el día del alta (preferentemente) o el día previo.

#### - CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Individuo ambulante en el que no fuese posible el desplazamiento al centro.
- Paciente ingresado con alta no prevista en el día de la inclusión o al día siguiente.
- Incapacidad para dar consentimiento informado. (el sujeto o un familiar en caso de incapacidad)

#### - DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio prospectivo que recoge a 118 centenarios en 9 centros españoles durante un periodo de dos años.

Los sujetos vivían en casa, en residencias o eran captados durante el ingreso en un centro hospitalario, incluyéndolo en el estudio el día previo al alta o el mismo día del alta a domicilio o residencia.

Se evaluó funcional y clínicamente a los centenarios.

Se obtienen distintas variables de la historia clínica, mediante entrevista y anamnesis a los sujetos y revisión de sus historiales médicos.

\* Se recogen las siguientes variables en el cuaderno de recogida de datos que se puede ver en el **anexo III**.

- Sociodemográficas:
  - edad,
  - sexo,

- lugar de nacimiento,
  - lugar de nacimiento de los padres,
  - se pregunta si algunos de sus familiares (padres o hermanos) han vivido mas de 90 años,
  - lugar de residencia (si vive en domicilio solo, en el domicilio con familia, en residencias),
  - estado civil,
  - número de hijos,
  - el ámbito del domicilio,
  - escolaridad y profesión,
  - variables relacionadas con el estilo y calidad de vida:
    - ejercicio físico,
    - actividad regular física, laboral y /o cultural antes y después de los 65 años,
    - se recoge el valor subjetivo de calidad de vida que le dan los sujetos en una escala del 1 al 10,
    - si pasa más de dos horas al día solo,
    - hábitos tóxicos.
- Funcionales:
- se conoce la situación funcional mediante la valoración de la Escala de Katz (95) en la **Tabla 4.**



## INDICE DE KATZ

ACTIVIDAD	DESCRIPCIÓN DE LA DEPENDENCIA
BAÑARSE	INDEPENDIENTE: Necesita ayuda para lavarse una parte del cuerpo, o lo hace solo. DEPENDIENTE: Incluye la necesidad de ayuda para entrar o salir de la bañera
VESTIRSE	INDEPENDIENTE: Se viste totalmente (incluye coger las prendas del armario) sin ayuda. Excluye el atado de los cordones de los zapatos. DEPENDIENTE: No se viste solo
USAR EL RETRETE	INDEPENDIENTE: No precisa ningún tipo de ayuda (incluye la entrada y salida del baño). Usa el baño. DEPENDIENTE: Incluye usar orinal o cuña
MOVILIDAD	INDEPENDIENTE: No requiere ayuda para sentarse o acceder a la cama DEPENDIENTE
CONTINENCIA	INDEPENDIENTE: Control completo de la micción y defecación DEPENDIENTE: Incluye control total o parcial mediante enemas, sondas o el empleo reglado del orinal y/o cuña
ALIMENTACIÓN	INDEPENDIENTE: Lleva la comida del plato, o equivalente, a la boca sin ayuda DEPENDIENTE: Incluye no comer y la nutrición parenteral o enteral por sonda
Por ayuda se entiende la supervisión, dirección o ayuda personal activa. La evaluación debe realizarse según lo que el enfermo realice y no sobre lo que sería capaz de realizar.	
<b>CLASIFICACIÓN</b> A Independiente en todas las actividades B Independiente en todas las actividades, salvo una C Independiente en todas las actividades, excepto bañarse y otra función adicional D Independiente en todas las actividades, excepto bañarse, vestirse y otra función adicional E Independiente en todas las actividades, excepto bañarse, vestirse, uso del retrete y otra función Adicional F Independiente en todas las actividades, excepto bañarse, vestirse, uso del retrete, movilidad y otra función adicional G Dependiente en las seis funciones	

**Tabla 4.** Escala de Katz para valoración de la situación funcional mediante la realización de forma independiente de las actividades básicas de la vida diaria.

- Se recoge la capacidad para caminar y el tiempo que el centenario emplea en recorrer 6 metros **(98)**.
- Clínicas:
  - peso,
  - talla (en personas con importante cifosis o inmovilizadas se calculó a partir de la altura de la rodilla: hombres =  $64,19 - (0,04 \times \text{edad}) + (2,02 \times \text{altura rodilla})$  mujeres =  $84,88 - (0,24 \times \text{edad}) + (1,83 \times \text{altura rodilla})$ ),

- perímetro cintura,
- presión arterial,
- frecuencia cardíaca.
- Antecedentes personales y escala de comorbilidad a través del índice de Charlson **(96)**, **(Tabla 5)**

<b>Índice de comorbilidad de Charlson (versión original)</b>	
<b>Infarto de miocardio:</b> debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
<b>Insuficiencia cardíaca:</b> debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que estén tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales.	1
<b>Enfermedad arterial periférica:</b> incluye claudicación intermitente, intervenidos de <i>by-pass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de > 6 cm de diámetro	1
<b>Enfermedad cerebrovascular:</b> pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
<b>Demencia:</b> pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
<b>Enfermedad respiratoria crónica:</b> debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
<b>Enfermedad del tejido conectivo:</b> incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
<b>Úlcera gastroduodenal:</b> incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
<b>Hepatopatía crónica leve:</b> sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
<b>Diabetes:</b> incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
<b>Hemiplejía:</b> evidencia de hemiplejía o paraplejía como consecuencia de un AVC u otra condición	2
<b>Insuficiencia renal crónica moderada/severa:</b> incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas > 3 mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
<b>Diabetes con lesión en órganos diana:</b> evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
<b>Tumor o neoplasia sólida:</b> incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
<b>Leucemia:</b> incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
<b>Linfoma:</b> incluye todos los linfomas, Waldestrom y mieloma	2
<b>Hepatopatía crónica moderada/severa:</b> con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
<b>Tumor o neoplasia sólida con metástasis</b>	6
<b>Sida definido:</b> no incluye portadores asintomáticos	6
<b>Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =</b>	
<b>Comentarios:</b> En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta > 3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26%); índice 3-4: (52%); índice > 5: (85%). En seguimientos prolongados (> 5 años), la predicción de mortalidad deberá corregirse con el factor edad, tal como se explica en el artículo original (Charlson M, J Chron Dis 1987; 40: 373-83). Esta corrección se efectúa añadiendo un punto al índice por cada década existente a partir de los 50 años (p. ej., 50 años = 1 punto, 60 años = 2, 70 años = 3, 80 años = 4, 90 años = 5, etc.). Así, un paciente de 60 años (2 puntos) con una comorbilidad de 1, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 3 puntos, o bien, un paciente de 80 años (4 puntos) con una comorbilidad de 2, tendrá un índice de comorbilidad corregido de 6 puntos. Tiene la limitación de que la mortalidad del sida en la actualidad no es la misma que cuando se publicó el índice.	

**Tabla 5. Índice de comorbilidad de Charlson (96)**

- situación cognitiva por el Índice SPMSQ de Pfeiffer (93), en la **Tabla 6** podemos ver el cuestionario corto del estado mental.

Cuestionario corto del estado mental de Pfeiffer. Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer		
	Acierto	Error
1. ¿Cuál es la fecha de hoy? (mes, día y año)		
2. ¿Qué día de la semana es hoy?		
3. ¿Cuál es el nombre de este lugar?		
4. ¿Cuál es su número de teléfono? ¿Cuál es su dirección? (si no tiene teléfono)		
5. ¿Qué edad tiene usted?		
6. ¿Cuál es la fecha de su nacimiento?		
7. ¿Cómo se llama el rey de España?		
7. ¿Cómo se llama el rey de España?		
9. ¿Diga el nombre y los apellidos de su madre?		
10. ¿Restar de 3 en 3 a partir de 20?		
0-2 errores: normal. 3-7 errores: deterioro mental leve-moderado. 8-10 errores: deterioro mental severo. Con baja escolarización se permite un error más. Con estudios superiores se contabiliza con un error menos.		

**Tabla 6.** Cuestionario corto del estado mental de Pfeiffer (93). Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ) de Pfeiffer.

- y el estado nutricional con la valoración del MNA-SF (94). **Tabla 7.**

<b>Mini Nutritional Assessment - Short Form (MNA-SF)</b>		
<b>A</b> ¿Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?	0	Mucho menos
	1	Menos
	2	Igual
<b>B</b> Pérdida reciente de peso (<3 meses)	0	> 3 kilos
	1	No lo sabe
	2	1-3 kilos
	3	No
<b>C</b> Movilidad	0	Cama-sillón
	1	Dimicilio
	2	Sale a la calle
<b>D</b> ¿Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?	0	Sí
	1	No
<b>E</b> Problemas neuropsicológicos	0	Demencia/depresión grave
	1	Moderada
	2	No
<b>F1</b> IMC (peso / (talla) <sup>2</sup> en kg/m <sup>2</sup> )	0	< 19
	1	19-21
	2	21-23
	3	> 23
<b>F2</b> Si IMC no posible: Circunferencia pantorrilla	0	< 31
	3	>= 31
<b>12-14 puntos:</b> normal <b>8-11 puntos:</b> riesgo de malnutrición <b>0-7 puntos:</b> malnutrición		

**Tabla 7.** Valoración del estado nutricional con Mini Nutritional Assessment - Short Form (MNA-SF) (94).

\* Se obtuvieron muestras de sangre en ayunas y los parámetros bioquímicos medidos al inicio del estudio para todos los sujetos utilizando métodos estándar en el laboratorio clínico de rutina de cada centro. Los parámetros incluyeron hemograma, bioquímica, estudio lipídico, la troponina, péptido natriurético tipo B (BNP), y / o pro-BNP (según la disponibilidad de cada centro).

\* Se lleva a cabo la realización de un electrocardiograma (ECG) y un ecocardiograma, ambos con lectura centralizada en el Core-Lab del Hospital

Universitario de Valladolid/Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

- ECG estándar de 12 derivaciones fue registrado y analizado por dos investigadores que eran ciegos a los datos clínicos según la clasificación incluida en el Código Minnesota (97).
- ECOCARDIOGRAMA Transtorácico realizado localmente, a menos que la técnica no estuviera disponible en el día de la evaluación clínica, pero con Medidas Estandarizadas y Lectura Centralizada en Core-Lab conjunto H. Gregorio Marañón/H. Valladolid.

METODOLOGÍA DEL ECOCARDIOGRAMA: Las secuencias en eco 2D y Doppler color se realizarán en movimiento, se tienen que visualizar 3 ciclos cardíacos en caso de ritmo sinusal y 5 ciclos cardíacos en caso de FA. Las grabaciones de Doppler y modo M se realizarán con la imagen parada y se tienen que visualizar 3 ciclos en caso de ritmo sinusal y 5 ciclos en caso de FA. En total se grabarán 24 secuencias.

Grabación del estudio en el siguiente orden:

I. Paraesternal eje largo

1. Paraesternal eje largo bidimensional (2D) con una adecuada visión de la aorta ascendente.
2. Paraesternal eje largo bidimensional (2D) con una adecuada visión del ventrículo izquierdo.
3. Paraesternal eje largo bidimensional (2D) (ZOOM) con una adecuada visión del TSVI

4. Paraesternal eje largo modo-M en la región basal del ventrículo izquierdo, a nivel de los velos mitrales distales (con especial cuidado para conseguir una buena visibilidad de los bordes de las paredes del VI).
5. Paraesternal eje largo bidimensional con Doppler color con una visión adecuada de la raíz aórtica y del posible reflujo mitral.

## II. Paraesternal eje corto

6. Paraesternal eje corto 2D con zoom a nivel de la válvula aórtica.
7. Paraesternal eje corto 2D a nivel de los músculos papilares.

## III. Apical 4 y 5 Cámaras

8. 2D, intentar conseguir la máxima visibilidad del endocardio (con cuidado para no acortar el ápex).
9. y 10. DTI pulsado anillo mitral septal y anillo mitral lateral, buena visibilidad de la onda E'. Colocar el volumen de la muestra como máximo a 1 cm de la inserción septal y lateral de las valvas mitrales. La velocidad de barrido recomendada es de 50 a 100 mm/seg al final de la espiración y el número de ciclos mencionados anteriormente.
11. Válvula mitral (Doppler color)
12. Flujo transmitral diastólico (Doppler pulsado): en apical 4C; utilizar el Doppler color para alinear el transductor. Para asegurarse de recoger las velocidades pulsadas máximas E y A, observar primero el modo continuo. Después colocar la muestra de volumen entre los bordes libres de las valvas mitrales en la máxima apertura durante la diástole. Inicialmente registrar a velocidades de 25-50 mm/seg para detectar variaciones respiratorias, si no hay variaciones, aumentar a 100 mm/seg y

grabar al final de la espiración el número de ciclos mencionado anteriormente.

13. Flujo transmitral diastólico y flujo sistólico en TSVI (Doppler pulsado) para medición de TRIV.

Colocar el doppler en el tracto de salida del VI de manera que se vea simultáneamente el final de la eyección aórtica y el inicio del llenado mitral.

14. Válvula aórtica (Doppler color)

15. Flujo transvalvular aórtico (Doppler continuo)

16. Flujo sistólico TSVI (Doppler pulsado)

17. Válvula tricúspide (Doppler color)

18. Flujo transvalvular tricuspideo sistólico (Insuficiencia tricuspidea) (Doppler continuo)

19. Modo M anillo tricuspídeo lateral

#### IV. Apical 2 Cámaras

20. 2D, intentar obtener la máxima visibilidad del endocardio

21. Válvula mitral (Doppler color)

#### V. Apical 3 Cámaras

22. 2D, intentar obtener la máxima visibilidad del endocardio.

23. Válvula mitral/TSVI/Válvula aórtica (Doppler Color)

#### VI. Subcostal

24. 2D, Vena cava inferior, Variaciones respiratorias



## - RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

Todos los datos obtenidos de la anamnesis, historia clínica y de las pruebas realizadas, así como todos los datos de seguimiento fueron introducidos en los Cuadernos de Recogida de Datos y en la base de datos diseñados para tal efecto.

Después de las evaluaciones iniciales, los sujetos fueron seguidos por llamada telefónica de 6 a 34 meses, y el momento de la muerte se registró. El estudio cumple con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

## - ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables. Las variables cuantitativas se presentan como media  $\pm$  desviación estándar, y las variables cualitativas se reportan como número y porcentaje. Las variables continuas se compararon mediante la prueba *t* de Student y las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando la prueba de chi-cuadrado no era apropiada. Para evaluar las variables asociadas de forma independiente con la capacidad de caminar 6 metros, se incluyeron todas las variables con una asociación significativa en el análisis univariado en un modelo de regresión logística hacia adelante y hacia atrás mediante el métodos por pasos con un umbral de salida fijado en  $p > 0,10$  y de entrada en  $p < 0,10$ . El objetivo fue construir un modelo parsimonioso, con el mínimo número de variables por logit que explicasen la mayor cantidad de variabilidad. Para evaluar la asociación entre las anormalidades del ECG / ecocardiografía y la mortalidad total se realizó un modelo de regresión Cox incluyendo posibles factores de confusión. Se consideraron los siguientes como posibles factores de confusión: edad, sexo, índice de

Charlson, índice de Katz, índice mental (SPMSQ), índice nutricional (MNA-SF), capacidad de caminar 6 metros, e ingreso hospitalario reciente.

Respecto al análisis de las diferencias de sexo las variables cuantitativas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y las variables cualitativas se expresan como número y porcentaje. Las variables continuas se compararon mediante la prueba de t, y las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando la prueba de chi-cuadrado no era apropiada. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software SPSS (V16, SPSS, Chicago, Illinois, EE.UU.). Todos los valores de p son de 2 colas.



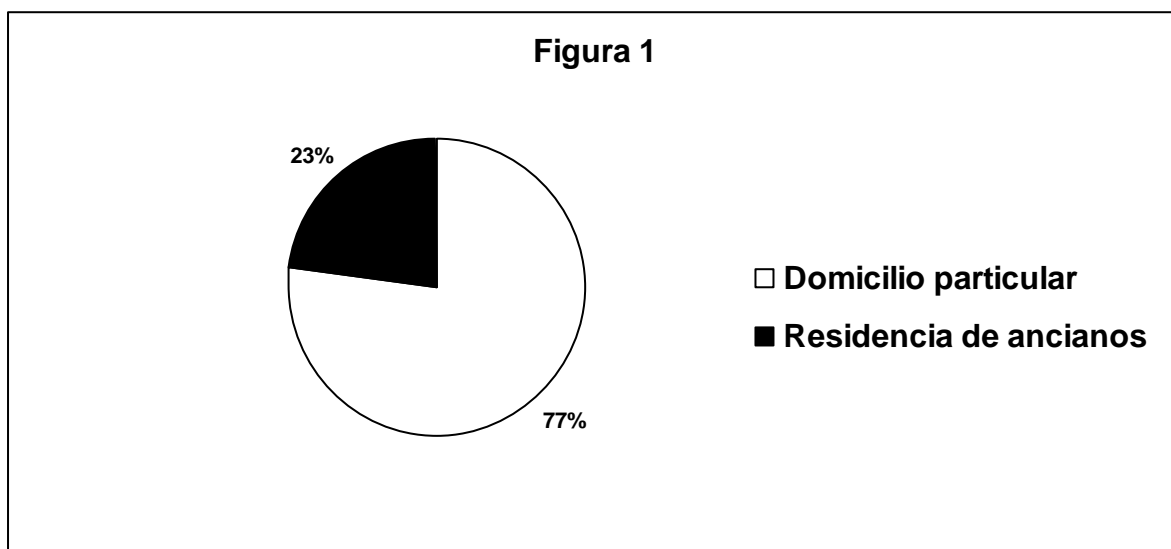
## **RESULTADOS**



## RESULTADOS

Se recogieron 118 centenarios de 9 centros diferentes de toda España. 90 eran mujeres lo que corresponde al 76,3%. La edad media fue de 101,5 con una desviación típica de 1,7. (Rango de edad 100-110 años).

En el momento de la inclusión 91 vivían en casa (77,1%) y 27 en una residencia de ancianos (22,9%) (**Figura 1**).



**Figura 1.** Localización/domicilio de los centenarios en el día de la inclusión.

Un total de 63 (61,9%) fueron evaluados en el momento del alta hospitalaria. Con frecuencia presentaban enfermedades cardiovasculares previas, sobre todo historia de insuficiencia cardiaca en 40 casos (33,9%), ictus / enfermedad cerebrovascular en 18 (15,3%), e infarto de miocardio en 15 (12,7%). Una alta tasa de centenarios tenía baja comorbilidad (72% con el índice de Charlson <3).

La **Tabla 8** muestra los datos sociodemográficos, hábitos de vida y el estado funcional, cognitivo y nutricional de los sujetos, separados por sexo.

**Tabla 8.** Características sociodemográficas y clínicas según el sexo.

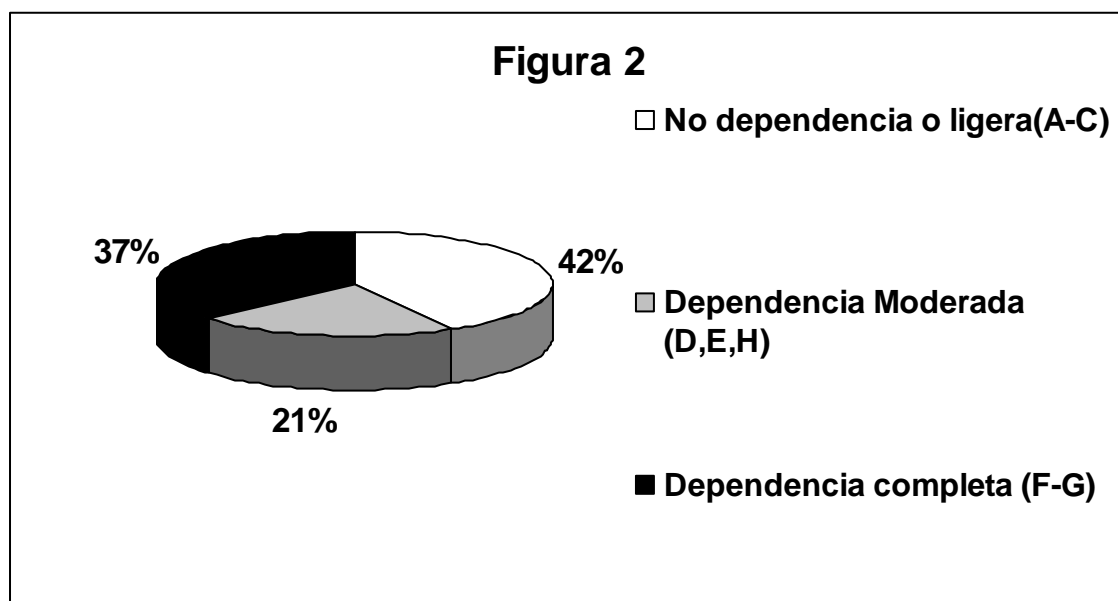
	<b>Varones (N = 28) (%)</b>	<b>Mujeres (N = 90) (%)</b>	<b>El valor de p</b>
Edad (años)	101,5 ± 1,6	101,5 ± 1,8	0,89
Peso (kg)	62,4 ± 10,6	54,3 ± 11,6	0,002
Altura (cm)	162,3 ± 7,4	146,2 ± 10,1	<0,001
Perímetro de la cintura (cm)	90,4 ± 13,0	94,4 ± 17,0	0,33
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	23,6 ± 3,9	25,2 ± 5,6	0,15
Presión arterial sistólica (mmHg)	129,1 ± 19,9	131,4 ± 23,1	0,65
Presión arterial diastólica (mmHg)	69,2 ± 17,3	70,7 ± 13,3	0,64
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	73,4 ± 14,5	81,1 ± 17,3	0,003
Consumo de tabaco (%)	8 (36,4)	2 (2,6)	<0,001
Consumo de alcohol (%)	13 (59,1)	19 (24,0)	0,003
Puntuación del índice de Charlson	1,9 ± 2,2	1,9 ± 1,9	0,95
SPMSQ Mental (Pfeiffer)	4,4 ± 3,4	5,2 ± 3,1	0,27
Evaluación Nutricional MNA-SF	9,4 ± 4,0	10,4 ± 11,5	0,66
Independiente para las actividades diarias (%)	6 (23,1)	6 (7,0)	0,01
Percepción del estado de salud del 1 al 10	7,2 ± 2,1	6,9 ± 1,9	0,60
Estado civil (viudo/casado/soltero) (%)	93/7/0	88/2/10	
Número de hijos	2,7 ± 1,7	2,6 ± 2,2	0,90
Años de educación	5,6 ± 4,3	6,0 ± 4,3	0,69
Contacto con la familia (diario/semanal/mensual/anual) (%)	86/11/4/0	76/19/3/1	
Más de 2 horas a solas por día (%)	8 (28,6)	19 (22,1)	0,18
Hábitat rural (%)	11 (39,3)	28 (31,5)	0,16
Ejercicio físico regular antes de los 65 años (%)	21 (75,0)	65 (74,7)	0,98
Ejercicio físico regular después de 65 años (%)	20 (74,1)	58 (66,7)	0,47
Actividades culturales regulares después de 65 años (%)	6 (24,0)	30 (36,6)	0,25
Trabajo regular después de 65 años (%)	10 (40,0)	25 (30,5)	0,39
Capacidad de caminar 6 m (%)	17 (60,7)	33 (37,5)	0,03
Tiempo de caminar 6 m (s)	16,3 ± 17,8	24,0 ± 24,4	0,40

SPMSQ: *Short Portable Mental Status Questionnaire*.

MNA-SF: *Mini Nutritional Assessment - Short Form*.

Aproximadamente la mitad habían completado más de 5 años de escolaridad (primaria) y consideraban subjetivamente su estado de salud como muy bueno (45% con puntaje  $\geq 8/10$ ). Pero sólo el 11% era independiente en todas las actividades de la vida diaria, y la mayoría (57%) eran incapaces de caminar 6 metros.

Al dividir el índice de Katz en tres grupos como menor o ninguna dependencia (A-C), dependencia moderada (D, E y H), y dependencia total (F-G), obtuvimos una distribución que se puede ver en la **Figura 2**.



**Figura 2.** Categorización del índice de Katz en 3 grupos de dependencia: no o menor (A-C), moderada (D, E y H) y total (F, G).

Si separamos a los centenarios por sexos según el grado de dependencia mediante el índice de Katz agrupado, observamos diferencias en aquellos grupos que reflejan la independencia o dependencia leve (grupos A-C: 54% hombres vs. 39% mujeres;  $p=0,02$ ) y en la dependencia moderada (grupos D-E: 8% hombres vs. 24% mujeres;  $p=0,003$ ), mientras que la dependencia total fue similar en ambos géneros (grupos F-G: 38% hombres vs. 37% mujeres).



El 31% tenían un buen estado nutricional según el MNA-SF. El 28% de los centenarios no mostró deterioro cognitivo. Aunque sin diferencias significativas por sexos en el índice SPMSQ, una función cognitiva normal se encontró con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (13 hombres [46,4%] frente a 20 mujeres [22,2%],  $p = 0,013$ ). No hubo hallazgos significativos por sexo en las otras variables clínicas.

La información sobre familiares de primer grado con más de 90 años estaba disponible para 45 sujetos, de los cuales 29 (64.4%) reportaron un familiar de primer grado con edad de más de 90 años.

El ECG se realizó en 103 pacientes (87,3%) y el ecocardiograma se hizo en 100 pacientes (84,7%). La **tabla 9** muestra los principales datos sociodemográficos, hábitos y el estado funcional, cognitivo, nutricional y clínico en los centenarios con y sin un ECG normal y con y sin depresión de la FEVI o valvulopatía significativa en el ecocardiograma.

**Tabla 9.** Características sociodemográficas y clínicas por grupos de ECG y ecocardiograma.

	ECG Normal (N=27)	ECG Patológico (N=76)	Valor de P	FEVI>0.5 y valvulopatía no significativa (N=55)	Eco con patología significativa (N=45)	Valor de P
Edad (años)	101,5±1,6	101,5±1,8	0,99	101,5±1,6	101,4±1,9	0,81
Sexo femenino (%)	25 (92,6)	55 (72,4)	0,02	39 (70,9)	36 (80,0)	0,30
Presión arterial sistólica (mmHg)	131±23	130±23	0,86	135±24	126±22	0,07
Heart rate (bpm)	77±13	78±15	0,72	13	13	0,86
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	24,6±6,4	25,1±4,7	0,69	25,1±4,6	23,8±6,3	0,18
Consumo previo de tabaco (%)	0	10 (13,9)	0,004	7 (13,8)	3 (6,7)	0,06
Consumo previo de alcohol (%)	3 (12,0)	29 (24,3)	0,03	16 (29,1)	14 (38,9)	0,19
Infarto de miocardio	2 (7,4)	8 (10,5)	0,63	5 (9,1)	7 (15,6)	0,33
Insuficiencia cardiaca	6 (22,2)	28 (36,8)	0,14	17 (30,9)	17 (37,8)	0,48
Enfermedad arterial periférica	1 (3,7)	3 (4,0)	0,96	2 (3,6)	2 (4,4)	0,84
Infarto/enfermedad cerebrovascular	3 (11,1)	13 (17,1)	0,46	7 (12,7)	8 (17,8)	0,49
Dados de alta de hospital	16 (59,2)	43 (56,6)	0,52	33 (60,0)	30 (66,7)	0,71
Índice de Charlson	1,6±2,3	2,0±1,9	0,39	1,7±2,2	2,4±1,8	0,12
Mental SPMSQ (Pfeiffer)	4,4±3,7	5,3±2,4	0,34	4,6±3,1	5,3±3,1	0,27
Nutritional MNA-SF assessment	9,2±4,1	9,3±3,3	0,92	9,6±3,6	8,5±3,3	0,14
Índice de Katz (desde A=0 a G=6)	2,8±2,1	3,5±2,2	0,22	2,9±2,1	3,7±2,1	0,07
Percepción estado de salud de 1 a 10	8,3±1,5	6,8±2,0	0,004	7,4±1,7	6,7±1,9	0,16
Ejercicio físico antes de los 65 años 3 o más veces por semana (%)	20 (80,0)	9 (81,3)	0,88	39 (72,2)	36 (81,8)	0,27
Ejercicio físico después de los 65 años 3 o más veces por semana (%)	19 (76,0)	55 (74,3)	0,87	34 (64,2)	33 (75,0)	0,25
Capacidad de caminar 6 m (%)	11 (42,3)	31 (41,3)	0,93	29 (53,7)	15 (33,3)	0,04
Tiempo en recorrer 6 m (s)	18±10	22±25	0,58	21±26	22±13	0,92
FEVI>0.5 y valvulopatía no significativa.	7 (31,8)	33 (49,3)	0,15	-	-	-

SPMSQ: Short Portable Mental Status Questionnaire. MNA-SF: Mini Nutritional Assessment – Short Form. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Eco: ecocardiograma.

Los centenarios con ECG anormal eran con menos frecuencia mujeres (72% vs. 93%), tenían tasas más altas de consumo previo de tabaco (14% frente a 0) y de alcohol (24% vs.12%), y obtuvieron calificaciones más bajas en la percepción subjetiva del estado de salud de 1 a 10 ( $6,8 \pm 2,0$  vs.  $8,3 \pm 6,8$ ). Los sujetos con anomalías significativas en el ecocardiograma fueron con menos frecuencia capaces de caminar 6 m (33% vs. 54%).

En relación a los principales datos analíticos de nuestros centenarios podemos verlos en la **tabla 10** separados por sexo.

**Tabla 10.** Datos de laboratorio de los centenarios según el sexo.

	<b>Varones (N = 28) (%)</b>	<b>Mujeres (N = 90) (%)</b>	<b>Valor de p</b>
Hemoglobina (g / dl)	$12,1 \pm 2,1$	$11,9 \pm 1,6$	0,63
Creatinina (mg / dl)	$1,3 \pm 0,5$	$1,1 \pm 0,5$	0,12
Glucosa (mg / dl)	$117 \pm 56$	$113 \pm 47$	0,71
Hemoglobina A1c (%)	$6,0 \pm 0,75$	$6,1 \pm 1,1$	0,90
Colesterol (mg /dl)	$147 \pm 35$	$165 \pm 42$	0,05
LDL (mg/dl)	$88 \pm 24$	$94 \pm 32$	0,04
De HDL (mg/dl)	$40 \pm 14$	$48 \pm 20$	0,09
Triglicéridos (mg/dl)	$92 \pm 40$	$113 \pm 52$	0,07
Proteína C-reactiva (mg/L)	$16,7 \pm 30,4$	$15,6 \pm 28,0$	0,85
Pro-BNP (ng/L) (n = 67)	$4685 \pm 9155$	$5170 \pm 7808$	0,84
BNP (ng/L) (n = 32)	$7009 \pm 12\ 871$	$313 \pm 381$	0,17
Troponina T (ng/ml) (n = 56)	$3,59 \pm 7,3$	$28,0 \pm 31,6$	0,001
Troponina I (ng / ml) (n = 39)	$0,07 \pm 0,1$	$0,07 \pm 0,1$	0,96

No hubo diferencias relevantes en cuanto al sexo, excepto en el caso de la troponina T (medida en 56 centenarios), que fue mayor en las mujeres que en los hombres.

La proteína C-reactiva (PCR) media supera tres veces el límite superior normal. El BNP se midió en 32 centenarios y pro-BNP en 67. En ambos casos, los niveles estaban muy por encima de los valores habituales y tendieron a ser mayores en los pacientes con una hospitalización reciente (BNP  $2,570 \pm 7,831$  vs  $179 \pm 102$  ng / L,  $p = 0,13$ ; proBNP  $6,624 \pm 8,881$  vs  $2,673 \pm 5,929$  ng / L,  $p = 0,03$ ). Los niveles de PCR también fueron más altos en los pacientes hospitalizados ( $20,3 \pm 33,0$  mg / L frente a  $7,5 \pm 13,8$  mg / L,  $p = 0,01$ ).

Los centenarios con ECG anormal tenían niveles más altos de creatinina y pro-BNP y aquellos con anormalidades significativas en el ecocardiograma tenían niveles más altos de hemoglobina A1c y pro-BNP. En la **tabla 11** mostramos los datos de laboratorio del los centenarios, divididos por grupos de electrocardiograma y ecocardiograma normal y patológico.

**Tabla 11.** Datos de laboratorio de los centenarios por grupo de ECG y ecocardiograma.

	ECG normal (N=27)	ECG patológico (N=76)	Valor de P	FEVI>0.5 y valvulopatía no significativa (N=55)	Eco patológico (N=45)	Valor de P
Hemoglobina (g/dL)	11,9±2,1	11,9±1,6	0,91	12,0±1,7	11,5±1,7	0,48
Creatinina (mg/dL)	0,9±0,4	1,2±0,5	0,01	1,1±0,5	1,2±0,5	0,45
Glucosa (mg/dL)	104,7±31,0	113,0±44,8	0,36	105,6±32,0	116,8±52,8	0,21
Hemoglobina A1c (%)	6,0±1,1	6,1±1,1	0,77	5,8±0,9	6,4±1,3	0,01
Colesterol (mg/dL)	164,3±44,8	162,1±40,6	0,82	162,6±42,2	157,2±40,2	0,53
LDL (mg/dL)	91,8±29,8	96,3±30,8	0,54	91,6±31,8	92,3±29,3	0,92
HDL (mg/dL)	50,8±28,7	44,4±15,1	0,22	49,5±21,9	42,6±15,6	0,08
Trigliceridos (mg/dL)	100,0±37,9	110,3±54,4	0,31	108,5±58,3	107,1±41,2	0,89
Proteína C reactiva (mg/L)	10,5±11,7	19,8±33,8	0,08	12,3±24,7	19,6±28,4	0,22
Pro-BNP (ng/L) (n=67) [mediana]	1836±1884 [1045]	6984±9509 [2936]	0,006	2942±3704 [1415]	9016±1164 [4062]	0,01
BNP (ng/L) (n=32) [mediana]	421±595 [198]	1062±3660 [236]	0,48	482±643 [236]	5066±11496 [255]	0,12
Troponin T (ng/mL) (n=56) [mediana]	26,9±24,2 [22]	23,8±31,3 [6,6]	0,84	27,3±34,3 [0,14]	13,7±2,9 [0,94]	0,20
Troponin I (ng/mL) (n=39) [mediana]	0,03±0,04 [0,02]	0,09±0,16 [0,02]	0,18	0,08±0,16 [0,02]	0,07±0,10 [0,03]	0,98

FEVI: Fracción de eyección del Ventrículo izquierdo. Eco: ecocardiograma.

Los principales hallazgos electrocardiográficos en función del sexo se muestran en la **tabla 12**.

**Tabla 12.** Principales datos electrocardiográficos de centenarios según el sexo.

	<b>Hombres (N = 28) (%)</b>	<b>Mujeres (N = 90) (%)</b>	<b>Valor de p</b>
ECG normal	2 (8,7)	25 (31,3)	0,01
Ritmo sinusal normal	16 (57,1)	59 (66,3)	0,61
Bradicardia sinusal	4 (14,3)	20 (20,5)	0,38
Taquicardia sinusal	1 (3,6)	3 (3,4)	0,81
Fibrilación auricular	4 (14,3)	20 (22,5)	0,25
Aleteo auricular	2 (7,1)	1 (1,1)	0,06
Ritmo de marcapasos	1 (3,6)	2 (2,2)	0,19
Complejos auriculares prematuros	2 (7,1)	3 (3,4)	0,09
Complejos ventriculares prematuros	3 (10,8)	1 (7,5)	0,22
Hipertrofia ventricular izquierda	1 (13,0)	1 (7,5)	0,46
Dilatación de la aurícula izquierda	0	2 (3,1)	0,14
Bloqueo de rama derecha	4 (14,3)	7 (8,0)	0,12
Bloqueo de rama izquierda	8 (28,6)	9 (10,3)	0,13
Bloqueo AV de primer grado	6 (21,4)	7 (8,0)	0,08
Onda Q patológica	4 (18,2)	11 (14,1)	0,71
Anchura del QRS (ms)	116,9 ± 26,6	104,4 ± 39,1	0,12
Intervalo PR (ms)	178,4 ± 49,8	173,2 ± 39,9	0,67
Intervalo QT corregido (ms)	441,0 ± 42,1	422,0 ± 44,5	0,08

AV: auriculoventricular

Los ECGs normales fueron más frecuentes en las mujeres (31,3% vs. 8,7%,  $p = 0,01$ ).

No se encontraron otras diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres. Fibrilación/flutter auricular se encontró en 27 sujetos (26%).

La duración media del intervalo PR fue de  $195 \pm 43$  ms. La anchura media del QRS fue de  $107 \pm 28$  ms, 18 (15,2%) tenían bloqueo de rama izquierda, y 11 (9,3%) presentaron bloqueo de rama derecha. El intervalo QT corregido tuvo una duración media de  $427 \pm 110$  ms.

El ecocardiograma se realizó en 100 sujetos (84,7%). Los principales resultados en función del sexo se muestran en la **Tabla 13**.

**Tabla 13.** Principales datos ecocardiográficos de los centenarios según el sexo.

	<b>Varones (N = 25) (%)</b>	<b>Mujeres (N = 75) (%)</b>	<b>Valor de p</b>
Dilatación del VI (dimensión telediastólica > 60 mm o de fin de sístole dimensión > 40 mm)	1 (4,0)	13 (16,0)	0,03
Hipertrofia del VI (el grosor del tabique posterior espesor de pared > 12 mm)	12 (48,0)	33 (44,0)	0,70
Diámetro de la aurícula izquierda > 40 mm	14 (56,0)	48 (64,0)	0,45
Fracción de eyección del VI (> 50/45-50/35-44 / <35) (%)	80/12/4/4	81/13/0/5	0,97
Estenosis aórtica (no / leve / moderada / severa) (%)	64/20/12/4	64/20/11/5	0,92
La insuficiencia aórtica (no / leve / moderada / severa) (%)	44/44/12/0	53/33/11/3	0,71
La insuficiencia mitral (no / leve / moderada / severa) (%)	56/32/8/4	59/25/11/5	0,76
Hipertensión pulmonar (presión sistólica de la arteria <30/30-44/45-59 / > 59 mmHg)	40/28/20/12	47/17/20/16	0,91
Disfunción diastólica del VI	14 (60,9)	41 (73,2)	0,35
Calcificación de la válvula aórtica	19 (76,0)	60 (80,0)	0,67
Calcificación de la válvula mitral	13 (52,0)	35 (46,7)	0,69

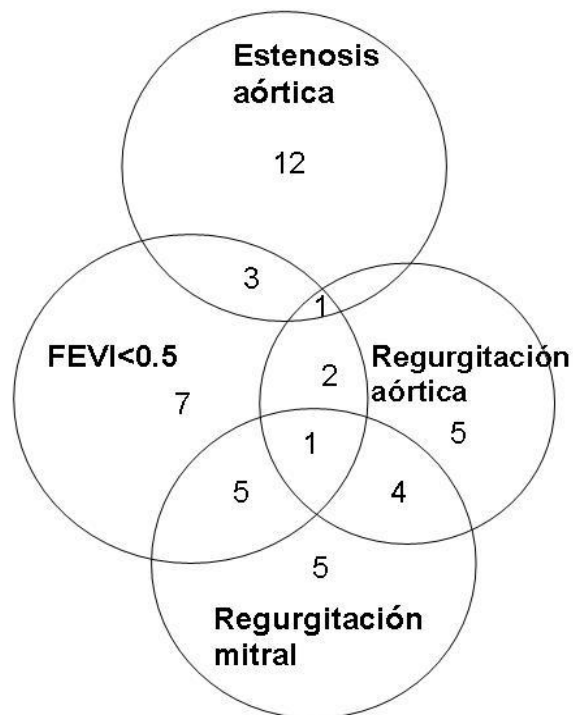
VI: ventrículo izquierdo

Los diámetros medios del VI fueron  $4,0 \pm 0,7$  cm (telediastólico) y  $2,6 \pm 0,7$  cm (telesistólico), con una fracción de eyección media del VI de  $63,5 \pm 10,6\%$  y  $60,0 \pm 10,5\%$ , con los métodos Teichholz y Simpson, respectivamente.

Un total de 19 centenarios presentaba disfunción sistólica del VI. El grosor ventricular medio fue de  $1,6 \pm 0,3$  cm (pared septal) y  $1,1 \pm 0,19$  cm (pared posterior del VI). La hipertrofia del VI fue frecuente (45 sujetos, 45%) y tuvo mala correlación con el ECG, de esta manera de 6 sujetos con criterios electrocardiográficos de hipertrofia del VI sólo 3 tenían criterios ecocardiográficos de hipertrofia.

La media de diámetro de la raíz aórtica fue de  $3,5 \pm 0,4$  cm, y la media del diámetro de la aurícula izquierda fue de  $4,1 \pm 0,6$  cm. La dilatación de la aurícula izquierda estaba presente en la mayoría de los sujetos (62%). La hipertensión arterial pulmonar moderada-severa ( $\geq 45$  mmHg) se encontró en el 35% de los sujetos.

Las valvulopatías fueron frecuentes, la más común fue la insuficiencia aórtica que estaba presente en 49 (leve en 36, moderada en 11 y severa en 2). Otras valvulopatías moderadas o severas también eran frecuentes (estenosis aórtica, 16%, e insuficiencia mitral, 15%). La relación de las diferentes valvulopatías entre sí y con la fracción de eyección del VI se muestra en la **figura 3**. La superposición era muy frecuente, excepto en el caso de la estenosis aórtica. Ningún sujeto del estudio tenía reemplazo valvular previo.

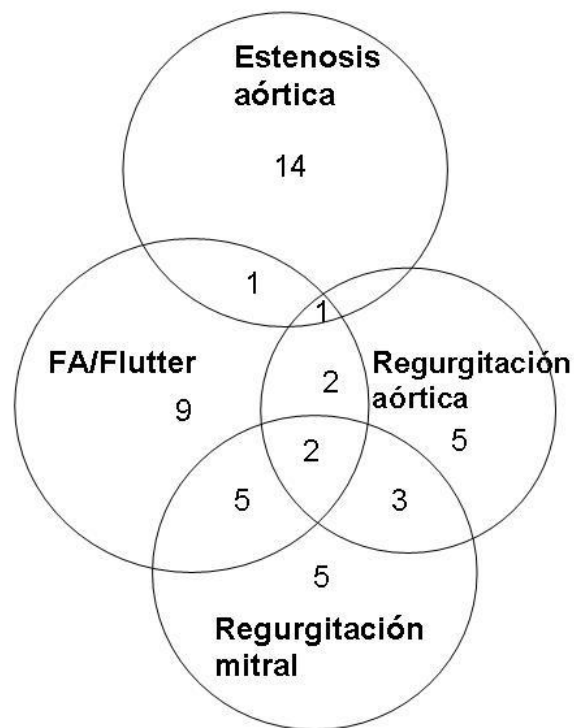


**Figura 3.** Diagrama de Venn de los 45 sujetos con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <0,5 o enfermedad significativa de la válvula del corazón.



Un total de 89 sujetos tenían ECG y ecocardiograma, 74 (83,1%) tenían un ECG anormal o enfermedad de bajo FEVI / significativa de la válvula, y 15 (16,9%) tenían un ECG normal y un ecocardiograma con FEVI normal, / no valvulopatía significativa.

La relación de la fibrilación/flutter auricular con la enfermedad valvular significativa se muestra en la **figura 4**, de nuevo hubo un solapamiento frecuente excepto en el caso de la estenosis aórtica.



**Figura 4.** Diagrama de Venn de los 47 sujetos con fibrilación/flutter auricular (FA) o enfermedad cardíaca valvular significativa.

La función diastólica se evaluó en 79 sujetos, y 55 (69,6%) presentaron disfunción diastólica, 45 (57,0%) tenían alteración de la relajación, 6 (7,6%) un patrón pseudonormal, y 4 (5,1%) un patrón diastólico restrictivo. La presencia de regurgitación aórtica significativa fue similar en sujetos con y sin disfunción diastólica (6 [10,9%] vs. 1 [4,2%],  $p = 0,26$ ). La presión arterial también fue similar en sujetos con y sin

disfunción diastólica (sistólica  $135 \pm 22$  vs  $130 \pm 23$  mmHg,  $p = 0,35$ ; diastólica  $72 \pm 14$  vs  $68 \pm 12$  mmHg,  $p = 0,28$ , respectivamente).

Las únicas 2 variables que se asociaron de forma independiente con la capacidad de caminar 6 metros fueron puntuación en el MNA-SF (que incluye una pregunta sobre la movilidad) y la dilatación de VI (**tabla 14**).

**Tabla 14.** Variables asociadas a la capacidad de caminar 6 metros.

<b>Análisis univariado</b>	<b>Incapaz de caminar 6 metros</b>	<b>Capaz de caminar 6 metros</b>	<b>Valor de p</b>
Sexo masculino (%)	11 (16,4%)	17 (34,0%)	0,03
MNA-SF	$8,1 \pm 3,3$	$10,7 \pm 2,9$	<0,0001
HDL (mg / dl)	$41,8 \pm 15,0$	$51,5 \pm 22,7$	0,01
Proteína C-reactiva, mg /L	$22,5 \pm 35,0$	$6,8 \pm 11,0$	0,002
Dilatación del VI (%)	12 (21,4%)	2 (4,5%)	0,01
Disfunción sistólica del VI (FEVI <50%) (%)	17 (25,4%)	3 (6%)	0,01
<b>Análisis multivariado</b>	<b>OR</b>	<b>IC del 95%</b>	<b>Valor de p</b>
MNA-SF	1.3	1,1-1,5	<0,0001
Dilatación del VI (%)	0.09	0,01-0,76	0,027

HDL, lipoproteína de alta densidad; VI: ventrículo izquierdo. Dilatación del VI: telediastólico dimensión > 60 mm o de fin de sístole dimensión > 40 mm. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; MNA-SF: *Mini Nutritional Assessment - Short Form*.

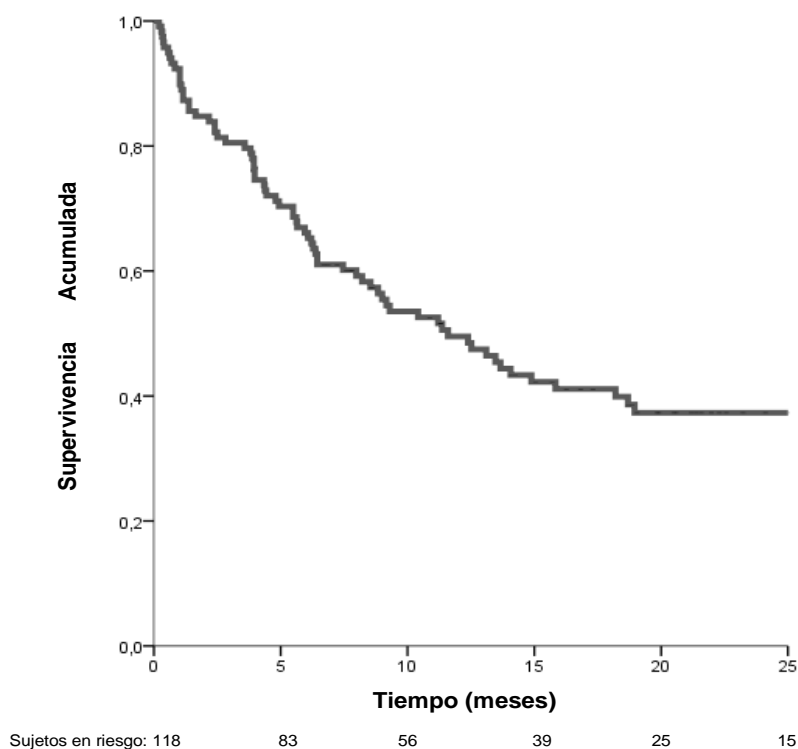
Todos los sujetos tuvieron un seguimiento completo de, al menos, 6 meses. El seguimiento medio fue de  $11,7 \pm 9,1$  meses ( $19,4 \pm 7,7$  meses en los supervivientes).

Tener un ECG patológico no se relacionó con la mortalidad (análisis univariado 1,2; IC del 95%: 0,7 a 2,2;  $p=0,46$ ), pero la presencia de alteraciones relevantes en el ecocardiograma (disfunción sistólica o valvulopatía significativa) se asoció con la mortalidad, sobre todo en relación con la presencia de regurgitación aórtica. (**Tabla 15** y las **Figuras 5, 6 y 7**).

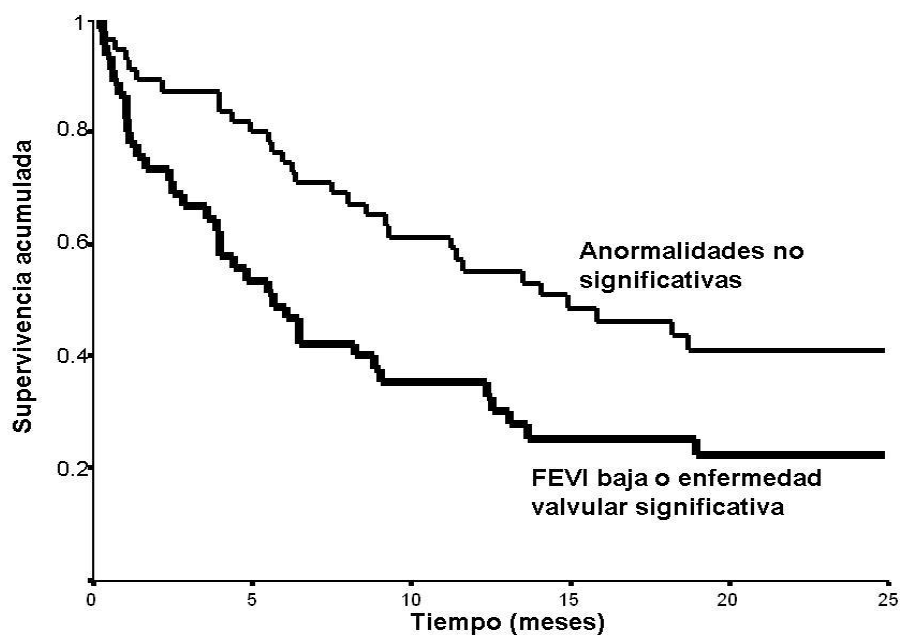
**Tabla 15. Predictores de mortalidad.**

<b>Análisis univariado</b>	<b>HR</b>	<b>IC del 95%</b>	<b>Valor de p</b>
Edad (años)	1.2	1,03-1,34	0,02
Índice de Charlson	1.2	1,10-1,32	0,0001
Índice de Katz (de A = 0 a G = 6)	1.2	1,07-1,36	0,002
Regurgitación aórtica (de no=0 a severa=3)	1.8	1,34-2,51	0,0001
Fibrilación o aleteo auricular	2.0	1,18-3,41	0,009
SPMSQ	1.1	1,1-1,21	0,005
MNA-SF	0.9	0,84-0,95	0,002
Capaz de caminar 6 m	0.5	0,28-0,77	0,003
<b>Análisis multivariado.</b>			
<b>Predictores independientes</b>			
Edad (años)	1.2	1,05-1,40	0,008
Índice de Charlson	1.1	01.01 a 01.27	0,03
Índice de Katz (de A = 0 a G = 6)	1.2	1,02-1,33	0,02
Regurgitación aórtica (de no=0 a severa= 3)	1.8	1,31-2,50	0,0004

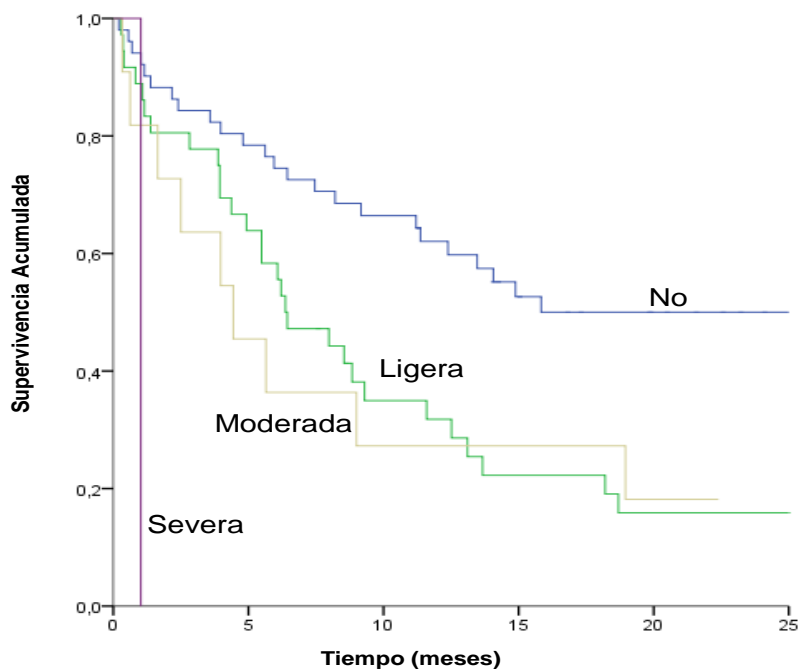
MNA-SF, Mini Nutritional Assessment - Short Form. SPMSQ, Short Portable Mental Status Questionnaire.



**Figura 5. Supervivencia acumulada de los 118 centenarios.**



**Figura 6.** Supervivencia acumulada en los centenarios con fracción de eyección del ventrículo izquierdo  $<0,5$  o importante enfermedad de la válvula cardíaca ( $N = 45$ ) frente a los que no tienen estas anomalías ( $N = 55$ ).



**Figura 7.** Supervivencia acumulada de 100 centenarios que se sometieron a ecocardiografía de acuerdo con el grado de regurgitación aórtica (ninguno,  $N = 51$ ; leve,  $N = 36$ ; moderada,  $N = 11$ ; severa,  $N = 2$ ).



## **DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

Hemos caracterizado el corazón de una gran muestra de centenarios de forma sistemática y prospectiva, junto con sus datos clínicos y la realización de una valoración geriátrica integral. Las características clínicas de nuestra cohorte son similares a las previamente publicadas para este grupo de edad **(99, 100)**, es decir, una alta prevalencia de dependencia, malnutrición y deterioro cognitivo. Sin embargo, muchos de los centenarios consideraron su estado de salud como muy bueno (45% con puntaje  $\geq 8/10$ ), probablemente, al menos en parte, debido a la relativamente baja comorbilidad (72% con el índice de Charlson  $<3$ ). También es notable que más de dos tercios de los centenarios habían seguido unos estilos de vida previos saludables (con ejercicio habitual antes y después de 65 años y sin consumir tabaco ni alcohol). Como era de esperar, la edad y los índices de Charlson y Katz fueron predictores independientes de mortalidad **(101)**. Las alteraciones ecocardiográficas y en concreto la insuficiencia aórtica también se asoció claramente con la mortalidad.

En nuestra población de centenarios encontramos diferencias relacionadas con el sexo en los hábitos, la independencia, la movilidad y el estado cognitivo. Los registros de ECG normales fueron más frecuentes en las mujeres, que también presentan mayor frecuencia cardíaca en reposo.

### **Características clínicas.**

En nuestra muestra de 119 centenarios la mayoría (76,3%) eran mujeres, como en todos los estudios previos que recalcan una mayor longevidad para este sexo **(56, 57, 100, 102)**. Más del 77% vivían en su domicilio, lo que pudiera sorprender dada la mayor dependencia funcional que se presupone en estas edades avanzadas que obligaría a su institucionalización **(101)**. Y así se refleja en nuestra muestra en la que sólo el 11%



era independiente en todas las actividades de la vida diaria y sólo el 28% de los centenarios no mostró deterioro cognitivo.

Como en otros estudios previos **(6)** los sujetos presentaban con mayor frecuencia enfermedades cardiovasculares y entre estas la insuficiencia cardíaca **(46)** la más prevalente. Pero tal y como se presupone en otros estudios de longevidad **(11)**, nuestros ancianos llegan sanos a los 100 años, así el 72% tiene un índice de Charlson menor de tres. La mayoría (casi el 70%) de nuestros centenarios estaban malnutridos o en riesgo de malnutrición, quizá en parte por la fisiología normal del envejecimiento **(34, 35)**. Respecto a los familiares longevos, casi un 65% reportó un familiar de primer grado con edad de más de 90 años lo que apoyaría las distintas teorías familiares y genéticas de la longevidad **(81, 82, 90)**.

### **Electrocardiograma**

Pocos estudios hasta ahora habían evaluado los cambios electrocardiográficos en centenarios, y los resultados son muy variables **(3, 4, 30, 69, 73, 103-108)**. Por ejemplo, la frecuencia de fibrilación auricular varía de 0% a 30% y la de infarto de miocardio varía de 0% a 20%. Los principales resultados al respecto que hemos encontrado en las series publicadas sobre estos temas quedan reflejados en la **tabla 16**.

	Estudio 4C	Andersen- Ranberg (4)	Rabuñal (3)	Basile (30)	Lakkireddy (108)	Klich- Raczka (107)	Suzuki (106)	Chessari (73)	Wakida (69)	Cornu (104)
<b>Año de Publicación</b>	2014	2013	2012	2011	2003	2003	2001	1996	1994	1979
<b>Número de centenarios</b>	118	134	80	42	132	35	234	49	32	25
<b>ECG (%)</b>										
<b>ECG Normal</b>	26	-	7	17	7	6	-	-	-	20
<b>Infarto de miocardio</b>	16	10	16	16	10	-	20	0	-	-
<b>Fibrilación auricular</b>	20	16	26	12	30	-	5	12	0	4
<b>Marcapasos</b>	3	3	0	10	0	-	1	0	0	0
<b>Bloqueo AV de primer grado</b>	14	-	10	24	17	17	?	10	25	40
<b>Hipertrofia ventricular izquierda</b>	9	-	9	31	3	-	6	-	-	0
<b>Bloqueo de rama izquierda</b>	16	-	10	0	17	-	1	6	-	12
<b>Bloqueo de rama derecha</b>	10	-	15	17	5	-	7	10	19	12

AV, atrioventricular

*Tabla 16. Principales hallazgos electrocardiográficos en los centenarios de nuestro estudio en comparación con estudios previos.*

Hay varias razones que pueden contribuir a entender las diferencias observadas. Todos los estudios anteriores eran de monocéntricos y la mayoría incluyen menos de 50 centenarios (**30, 69, 73, 104, 107**). Algunas excluyeron centenarios con cardiopatía previa (**30**) y se llevaron a cabo de forma retrospectiva (**104, 108**). Nuestro estudio fue diseñado para evitar estos sesgos e incluyó una valoración geriátrica integral, ecocardiografía y seguimiento posterior.

Los datos del registro 4C, junto con la información de los estudios con muestras más grandes (**Tabla 16**), sugieren que la prevalencia de la fibrilación auricular en los centenarios es alta, probablemente alrededor de 20%. Es bien sabido que esta prevalencia aumenta con la edad, alcanzando el 10% en los de 85 años o más (**109**). Sin embargo, se ha sugerido que, después de esa edad, la prevalencia podría disminuir (**70**), aunque esto se deba muy probablemente a un infradiagnóstico.

El diagnóstico erróneo y el infradiagnóstico (**4**) son también probablemente la razón por la cual no se encontraron diferencias en la tasa de enfermedades cardiovasculares en pacientes con y sin anomalías en el ECG. Muchas afecciones cardiovasculares, como el infarto de miocardio o la fibrilación auricular pueden causar sólo síntomas sutiles en los centenarios y con frecuencia no se reconocen (**65, 66, 67**). Como ocurre en la mayoría de las patologías en los ancianos los síntomas son atípicos, de esta manera, las infecciones pueden cursar sin fiebre, las neumonías sin clínica clara respiratoria ni dolor costal, los infartos de miocardio sin dolor o con dolor atípico, abdomen agudo sin dolor y la fibrilación auricular no ser sintomática hasta que no llegan a avanzar tanto que se complica con insuficiencia cardíaca. Fallos orgánicos “a distancia” como por ejemplo la insuficiencia renal aguda, un síndrome confusional o la claudicación neurológica pueden ser la primera manifestación de un fallo cardíaco (**9**).

Sin embargo, es interesante observar que los sujetos con ECG anormal eran con menos frecuencia mujeres, tenían tasas más altas de consumo previo de tabaco y alcohol, obtuvieron calificaciones más bajas en la percepción del estado de salud, y tenían niveles más altos de creatinina y pro-BNP. Diferencias específicas del sexo y el aumento relacionado con la edad en los valores de BNP ya se han descrito, aunque los resultados son equívocos para el sexo **(110-112)**. Nuestro número de centenarios es demasiado pequeño, pero este hallazgo merece mayor examen.

Estudios previos han relacionado la longevidad femenina más alta para un estilo de vida saludable **(56, 57, 100, 102)** y nuestro hallazgo de una frecuencia mucho más alta de tabaco y el consumo de alcohol en los hombres apoyan estos hallazgos. Rabuñal-Rey et al **(3)** y Basile et al **(30)**, estudiando poblaciones más pequeñas no encontraron ninguna relación significativa con anomalías en el ECG en los centenarios y sexo. Sin embargo Lakkireddy et al **(108)** en una población mayor de 132 centenarios, mostraron una mayor prevalencia de anomalías ECG en hombres que en mujeres, incluyendo eje anormal, bloqueo AV de tercer grado, y el infarto de miocardio. Curiosamente en 36 hombres no encontraron ECG normales, mientras que el 10% de las mujeres presenta ninguna anomalía.

### **Ecocardiografía**

Los resultados ecocardiográficos anormales los encontramos en 100 sujetos del estudio 4C. El hallazgo más frecuente fue la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (69%), aunque otras anomalías muy comunes incluyen dilatación de la aurícula izquierda (62%), insuficiencia aórtica (49%), hipertrofia ventricular izquierda (46%), regurgitación mitral (42%), estenosis aórtica (36%), hipertensión moderada-grave de la arteria pulmonar (36%) y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (19%). Estos resultados no coinciden con los obtenidos por Sadiq et al. que realiza un

estudio retrospectivo ecocardiográfico en centenarios, que lleva a cabo en un pequeño grupo de 63 sujetos hospitalizados, con análisis local y no tenía datos de ECG ni de seguimiento (46). Sadiq encuentra como hallazgos más frecuentes las valvulopatías y de estas la estenosis moderada-severa. Probablemente porque en su estudio excluyeron los pacientes con anormalidad de la motilidad segmentaria de la pared ventricular y se trataba de centenarios hospitalizados. Los autores obtuvieron un diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo similar (4 cm) con un menor diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo (1.8 cm vs. 2.6 en el registro 4C) y una fracción de eyección resultante en el rango supranormal (media 86%). Nosotros no confirmamos este hallazgo (la media de fracción de eyección en el registro 4C fue del 64% por el método Teichholz y el 60% por el método de Simpson). Sin embargo, es cierto que aproximadamente 4 de cada 5 personas centenarias tenían una fracción de eyección normal. La media de grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo fue similar (1,1 cm) en ambos estudios. La media de grosor del tabique interventricular fue de 1,6 cm frente a sólo 1,1 cm de la pared posterior, lo que sugiere hipertrofia septal asimétrica.

En el registro 4C también encontramos valvulopatía moderada o severa insospechada frecuentemente, con valores similares para la estenosis aórtica, insuficiencia aórtica e insuficiencia mitral (entre 13% y 16%). Sadiq et al (46) encontraron tasas aún más altas de valvulopatía moderada o severa (estenosis aórtica, 27%; insuficiencia aórtica, 17%; regurgitación mitral, 22%), probablemente debido a que la totalidad de sus centenarios fueron hospitalizados, en muchos casos debido a insuficiencia cardiaca. Carugo et al (113) estudiaron 106 sujetos de edad  $95,3 \pm 3,7$  años con ecocardiografía. Su muestra incluyó a 17 centenarios, pero los autores no dan los resultados específicos de este bajo número de personas con más de 100 años.

La correlación con el ECG era pobre para la hipertrofia del ventrículo izquierdo y las tasas de crecimiento de la aurícula izquierda y la hipertensión arterial pulmonar moderada-severa eran más de 3 veces más altos que los de la fibrilación auricular o bloqueo de rama derecha, respectivamente. Hallazgo difícil de explicar ya que no hay precedentes de comparación de ECG con ecocardiogramas en edades tan avanzadas.

Curiosamente, la dilatación del ventrículo izquierdo fue una de las dos variables asociadas de forma independiente con la capacidad de caminar 6 metros. La capacidad de caminar se relaciona con una amplia gama de factores, entre ellos la presencia de cardiopatía, aunque este hallazgo es especialmente relevante si tenemos en cuenta que la otra variable asociada de forma independiente con esta capacidad, el índice MNA-SF, incluye una pregunta sobre la movilidad entre sus ítems. Además, ya es bien conocido el vínculo entre el rendimiento físico reducido y la desnutrición.

Los centenarios con anomalías significativas en la ecocardiografía fueron con menor frecuencia capaces de caminar 6 metros y tenían niveles más altos de hemoglobina A1c y pro-BNP, lo que nos informa del valor pronóstico de la capacidad de caminar.

### **Análisis de sangre**

La media de BNP/proBNP fue mayor en nuestra muestra que en el estudio de Nybo et al (114), los autores del único estudio previo que mide los péptidos natriuréticos en los centenarios. Este hallazgo podría estar relacionado con el hecho de que algunos de nuestros centenarios estaban siendo dados de alta del hospital y sus niveles fueron mayores, aunque la diferencia sólo fue significativa en el caso de proBNP, probablemente debido al bajo número de determinaciones de BNP. El alto nivel de la PCR detectado probablemente también se relaciona con este hecho, aunque

los niveles altos también se registraron en otros estudios centenarios y se han asociado con un mal pronóstico **(115)**.

### **Sexo**

Uno de nuestros principales hallazgos fue que los trazados normales del ECG fueron más frecuentes en mujeres (31% vs. 9%). Este hallazgo ha sido descrito en otros lugares **(108)** y podría estar relacionado con el mejor desempeño del corazón femenino **(116)**. Por otra parte, encontramos que ambos sexos tenían características clínicas similares, incluyendo una baja prevalencia de comorbilidad (índice de Charlson <2 en ambos sexos), pero los hombres eran más frecuentemente independientes y capaces de caminar 6 metros. Un resultado similar se encontró recientemente en otro estudio con una muestra comparable **(117)**.

Además, los hombres tenían una frecuencia cardíaca más baja, niveles más bajos de troponina T y menos dilatación del VI que las mujeres. Por último, los niveles de colesterol también fueron más bajos en los hombres, lo que posiblemente refleja el mejor estado nutricional de las mujeres centenarias, aunque las diferencias en la puntuación nutricional MNA-SF, ligeramente mejor en las mujeres que en los hombres, no fueron significativas.

Las diferencias relacionadas con el sexo en la longevidad humana son fáciles de encontrar en las poblaciones centenarias, donde las mujeres superan en número a los hombres siempre, como fue el caso en el registro 4C. Estudios previos han relacionado la longevidad femenina más alta para un estilo de vida saludable **(56, 57, 100, 102)** y nuestro hallazgo de una frecuencia mucho más alta de tabaco y el consumo de alcohol en los hombres apoyan estos hallazgos.

Curiosamente, a pesar de esta diferencia que favorece la longevidad en las mujeres, un estudio previo encontró una mejor función cognitiva en hombres

centenarios en comparación con las mujeres **(102)**, al igual que en nuestro estudio en el que encontramos una función cognitiva normal con mayor frecuencia en hombres que en mujeres aunque no hubo diferencias significativas por sexos en cuanto al índice SPMSQ. Lo que no concuerda con otros estudios en los que la demencia apárese con mayor frecuencia en las mujeres **(53)**.

Por otra parte, las diferencias de sexo en la longevidad también se han relacionado con los mecanismos intrínsecamente asociados con el envejecimiento **(100, 102)**, como los cambios en los telómeros **(58)** y los genotipos relacionados cardiovasculares **(59)**. Históricamente, las mujeres han vivido más tiempo que los hombres en casi todos los países del mundo. Se han propuesto varias hipótesis para estas diferencias de sexo en la longevidad **(118)**, incluyendo un mejor funcionamiento del sistema inmune femenino, el efecto protector de los estrógenos, los efectos compensatorios de la segunda cromosoma X, la reducción en la actividad de la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 cascada de señalización, y la influencia del estrés oxidativo sobre el envejecimiento y la enfermedad. Es concebible que nuestro resultado de hallar con más frecuencia un ECG normal en las mujeres está probablemente relacionado con el estilo de vida pero también con variables intrínsecamente relacionados con el sexo femenino.

### **Seguimiento**

Alrededor de la mitad de nuestros centenarios murió durante el primer año de seguimiento. Los índices de Charlson y Katz fueron predictores independientes de mortalidad, lo que concuerda con todos los estudios de ancianos en los que se estudia la mortalidad y se confirma como predictor de ésta el deterioro funcional y cognitivo. **(101, 119, 120)**



De forma inesperada, la insuficiencia aórtica se asoció también claramente a un mal pronóstico. La insuficiencia aórtica moderada o severa se ha asociado previamente con una mayor mortalidad, especialmente en los ancianos **(121)** y la regurgitación aórtica fue la valvulopatía más frecuente en los sujetos del registro 4C; lo que es lógico debido a los cambios fisiológicos en ancianos como es la rigidez de las arterias o los cambios en el musculo liso. Sin embargo, dado el bajo número de pacientes con insuficiencia aórtica moderada y severa, este hallazgo debe ser interpretado con cautela.

## **LIMITACIONES**



## LIMITACIONES.

La principal limitación de nuestro estudio es la representatividad de la muestra. Además de la selección no aleatoria de la población del estudio, el número relativamente bajo de varones dificulta los análisis de las diferencias relacionadas con el sexo. Los centenarios son una población escasa y por lo tanto difícil de estudiar adecuadamente (99), principalmente debido a la heterogeneidad y la posibilidad de sesgo de selección.

El hecho de que alrededor del 60% de nuestros centenarios fueron reclutados en el alta después de un período de presunta inestabilidad puede haber afectado a algunos de nuestros hallazgos. La forma de recoger a los sujetos puede estar sesgada, ya que muchos los encontramos cuando aparecen en el hospital o en los centros médicos por otras circunstancias y en ese momento pueden haber tenido un episodio cardíaco o enfermedad que hasta entonces no había aparecido y de haberlos incluido previos al ingreso sería distinta.

Por tanto, los resultados de nuestro estudio no se pueden extrapolar a toda la población de centenarios. Sin embargo, las características basales de la muestra son similares a los descritos en estudios previos de longevidad en términos de comorbilidad (100), hábitos saludables (122), capacidad funcional (71, 99), deterioro cognitivo (123) y entorno familiar (71, 121). Por otra parte, hasta donde sabemos, este es el mayor estudio multicéntrico mediante ecocardiografía estandarizada en centenarios y el mayor que permite averiguar la tasa de ECG normal en estos sujetos.



## **CONCLUSIONES**

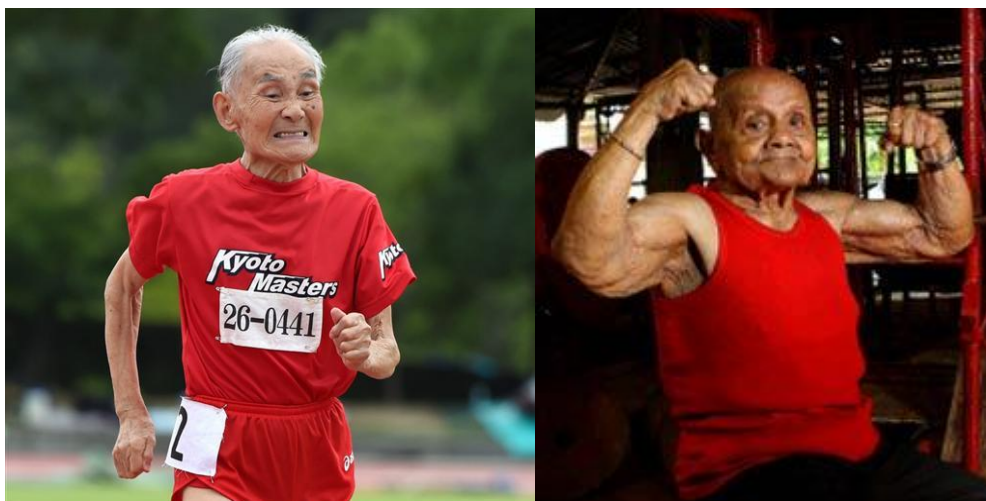


## CONCLUSIONES

1. La mayoría de los centenarios tienen alteraciones del ECG y las alteraciones en la ecocardiografía son casi universales.
2. Una quinta parte de la muestra presenta fibrilación auricular y la mayoría tienen evidencia ecocardiográfica de disfunción diastólica y dilatación de la aurícula izquierda. La dilatación del VI estaba presente en el 14% y se asoció de forma independiente con la capacidad de caminar 6 metros. La regurgitación aórtica se encontró en 49% y se asoció con la mortalidad.
3. Nuestros datos sugieren un efecto relacionado con la edad sobre el corazón que influye en el estado funcional y el pronóstico. Este efecto se debe tener en cuenta en el desarrollo de posibles estrategias para prevenirlo o mitigarlo.
4. Nuestros datos sugieren diferencias relacionadas con el sexo en personas centenarias. Los hombres presentaron mayor consumo de tabaco y alcohol, pero tuvieron un perfil más saludable, con una menor frecuencia cardíaca, mejor situación funcional y función cognitiva. El electrocardiograma normal fue más frecuente en las mujeres.

Esperemos que los nuevos estudios y desarrollos permitan que un día el buen estado físico y mental de los centenarios, que hoy es una excepción (**figura 8**), sea la norma.





**Hidekichi Mizayaki, 100 metros: 29.83**

**Manohar Aich, Mister Universo 1952**



**Fauja Singh completó la maratón de Toronto en 8 h.**

**Figura 8.** Centenarios con una excelente condición física y mental. Hidekichi Mizayaki, 103 años sostiene el récord mundial en 100 metros en su categoría. A su edad, en el 2011, Hidekichi logró recorrer esa distancia en tan solo 29.83 segundos, y continua imbatible. Manohar Aich, Mister Universo en 1952, sigue realizando sus ejercicios diarios. Fauja Singh completó la maratón de Toronto en 8 h.

## **BIBLIOGRAFÍA**



## BIBLIOGRAFIA

1. <http://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=9681>
2. <http://www.semg.es/fifsemg/110-minisite-fifsemg/portada/actividades/173-proyecto-renace.html>
3. Rabunal-Rey R, Monte-Secades R, Gomez-Gigirey A, Pertega-Diaz S, Testa-Fernandez A, Pita-Fernandez S. Electrocardiographic abnormalities in centenarians: impact on survival. *BMC Geriatr.* 2012; 12:15.
4. Andersen-Ranberg K, Fjederholt KT, Madzak A, Nybo M, Jeune B. Cardiovascular diseases are largely underreported in Danish centenarians. *Age Ageing.* 2013; 42:249-53.
5. Bennati E, Murphy A, Cambien F, Whitehead AS, Archbold GP, Young IS. BELFAST centenarians: a case of optimised cardiovascular risk? *Curr Pharm Des.* 2010; 16:789–95.
6. Arnold J, Dai J, Nahapetyan L, Arte A, Johnson MA, Hausman D. Predicting successful aging in a populationbased sample of Georgia centenarians. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2010;10: 989315.
7. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Technical Report series 854. Report of a WHO expert Committee. 1995.
8. Blagosklonny MV. Why human lifespan is rapidly increasing: solving "longevity riddle" with "revealed-slow-aging" hypothesis. *Aging (Albany NY)* 2010; 2:177-182.
9. Ribera Casado JM. Geriatria (Secc. 10). En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna.* 16.<sup>a</sup> ed. Madrid: Elseviere España; 2008. p. 1309-41. (Edición en castellano.)

10. Bucciarelli P, Mannucci PM. The hemostatic system through aging and menopause. *Climacteric*. 2009; 12:47-51.
11. Negash S, Smith GE, Pankratz S, Aakre J, Geda YE, Roberts RO. Successful aging: definitions and prediction of longevity and conversion to mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011; 19:581-588.
12. Vaccarino L, Forte GI, Palmeri M, Misiano G, Porcellini E, Chiappelli M. Role of prothrombotic polymorphisms in successful or unsuccessful aging. *Biogerontology*. 2011; 12:445-450.
13. Harman D. A theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol*. 1956; 11:300-298.
14. Candore G, Caruso C, Colonna-Romano G. Inflammation, genetic background and longevity. *Biogerontology*. 2010; 11:565-573.
15. Strehler BL. Genetic instability as the primary cause of human aging. *Experimental Gerontology*. 1986; 21:283-319.
16. Mataix J, Rivero M. Edad avanzada. Mataix J (Eds). *Nutrición y Alimentación Humana* 2002; 883-901.
17. Rose RM. Can human aging be postponed? *Sci Am*. 1999; 281:106-111.
18. Capri M., Salvioli S, Monti D, Caruso C, Candore G, Vasto S. Human longevity within an evolutionary perspective: the peculiar paradigm of a post-reproductive genetics. *Exp Gerontol*. 2008; 43:53-60.
19. Magri F, Sarra S, Cinchetti W, Guazzoni V, Fioravanti M, Cravello L. Qualitative and quantitative changes of melatonin levels in physiological and pathological aging and in centenarians. *J Pineal Res*. 2004; 36:256-261.

20. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56:146–56.
21. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59:255–63.
22. Green P, Cohen DJ, Genereux P, McAndrew T, Arnold SV, Alu M. Relation between six-minute walk test performance and outcomes after transcatheter aortic valve. *Am J Cardiol.* 2013; 112:700-6.
23. Cesari M, Penninx BW, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Rhys Williams G. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59:242–8.
24. Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, Harris TB, Kritchevsky SB, Newman AB. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64:1183–9.
25. Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta EG. Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: Cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation* 1984; 69:203-213.
26. Berlau DJ, Corrada MM, Kawas C. The prevalence of disability in the oldest-old is high and continues to increase with age: findings from The 90+ Study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009; 24:1217-1225.
27. McGee MSD, Jensen GL. Nutrition in the elderly. *J Clin Gastroenterol.* 2000; 30:372-380.

28. Martin P, Kliegel M, Rott C, Poon LW, Johnson MA. Age differences and changes of coping behavior in three age groups: findings from the Georgia Centenarian Study. *Int J Aging Hum Dev.* 2008; 66:97-114.
29. Von Gunten A, Ebbing K, Imhof A, Giannakopoulos P, Kovari E. Brain aging in the oldest-old. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2010; 10:358531.
30. Basile G, Cucinotta MD, Figliomeni P, Lo Balbo C, Maltese G, Lasco A. Electrocardiographic changes in centenarians: a study on 42 subjects and comparison with the literature. *Gerontology.* 2012; 58:216-220.
31. Colonna-Romano G, Bulati M, Aquino A, Vitello S, Lio D, Candore G. B cell immunosenescence in the elderly and in centenarians. *Rejuvenation Res.* 2008; 11:433-439.
32. Suzuki M., Willcox DC, Rosenbaum MW, y Willcox BJ. Oxidative stress and longevity in Okinawa: an investigation of blood lipid peroxidation and tocopherol in okinawan centenarians. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2010; 10:380460.
33. Yin ZX. Level and effect factors of superoxide dismutase and malondialdehyde of the old people aged 90 and over in longevity regions, China. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* 2010; 44:123-127.
34. Orr WC, Chen CL. Clinical and physiology aspects of gastrointestinal motility and aging. *Am J Physiol Gastrointestinal Liver Physiol,* 283, G1226-G1231.
35. Hausman DB, Fischer JG, Johnson MA. Nutrition in centenarians. *Maturitas.* 2011; 68:203-209.
36. Poon LW, Martin P, Bishop A, Cho J, da Rosa G, Deshpande N. Understanding centenarians' psychosocial dynamics and their contributions to health and quality of life. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2010; 10:680657.

37. Roksandic ST, Zuskin E, Durakovic Z, Smolej-Narancic N, Mustajbegovic J, Pucarín-Cvetkovic J. Human lifespan: to live and outlive 100 years? *Arh Hig Rada Toksikol.* 2009; 60:375-386.
38. Cevenini E, Invidia L, Lescai F, Salvioli S, Tieri P, Castellani G. Human models of aging and longevity. *Expert Opin Biol Ther.* 2008; 8:1393-1405.
39. Doty RL, Petersen I, Mensah N, Christensen K. Genetic and environmental influences on odor identification ability in the very old. *Psychol Aging.* 2011; 26:864–871.
40. Cho J, Martin P, Margrett J, Macdonald M, Poon LW. The Relationship between Physical Health and Psychological Well-Being among Oldest-Old Adults. *J Aging Res.* 2011; 60:41-50.
41. Szewieczek J, Dulawa J, Gminski J, Kurek A, Legierska K, Francuz T. Better cognitive and physical performance is associated with higher blood pressure in centenarians. *J Nutr Health Aging.* 2011; 15:618-622.
42. Bonafe M, Valensin S, De Luca M, Carotenuto L, Franceschi C. Genes and longevity: lessons from studies of centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2000; 55:B319-28.
43. Richmond RL, Law J, Kay-Lambkin F. Physical, mental, and cognitive function in a convenience sample of centenarians in Australia. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59:1080-1086.
44. Wyke A. 21st Century Miracle Medicine: Robosurgery, Wonder Cures, and the Quest for Immortality. New York: Plenum Publishing Corp., 1997: 352.
45. Fries JF. Aging, natural death, and the compression of morbidity. *N Engl J Med* 1980; 303:130-135.



46. Sadiq A, Choudhury M, Ali K, Mohamed E, Shetty V, Kabalkin C, Greengart A. Echocardiographic characteristics in patients  $\geq$  100 years of age. *Am J Cardiol*. 2007; 100:1792-94.
47. Comfort A. *The Biology of Senescence*, 3rd ed. New York: Elsevier 1979; 81-86.
48. Marmstål A, Rosén M, Rosenqvist M. Soon more and more Swedish centenarians. Increased 10 times since 1970. *Lakartidningen*. 2009; 106:3489-91.
49. Willcox DC, Willcox BJ, Poon LW. Centenarian studies: important contributors to our understanding of the aging process and longevity. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2010; 10:484529.
50. Vaupel JW. Biodemography of human ageing. *Nature* 2010; 464:536–42.
51. Booth H. The changing face of the Australian population: growth in centenarians. *Med J Aust*. 2009; 190:165-6.
52. Poon LW, Clayton GM, Martin P, Johnson MA, Courtenay BC, Sweaney AL. The Georgia Centenarian Study. *International Journal of Aging and Human Development* 1992; 34:1-17.
53. Hagberg B, Bauer Alfredson B, Poon LW, Homma A. Cognitive functioning in centenarians: a coordinated analysis of results from three countries. *J Gerontol B. Psychol Sci Soc Sci* 2001; 56:141-51.
54. Poon LW. The Georgia Centenarian Study. A Study of Longevity and Survival of the Oldest Old. 2005. <http://www.geron.uga.edu/pdfs/CentStudyBooklet.pdf>
55. Xanthi T, Rajan KV. Gender differences in Greek centenarians. A Cross-sectional nation-wide study, examining multiple socio-demographic and personality factors and health locus of control. *BMC Geriatrics* 2001; 11:87.

56. Tigani X, Artemiadis AK, Alexopoulos EC, Chrousos GP, Darviri C. Gender differences in Greek centenarians. A cross-sectional nation-wide study, examining multiple socio-demographic and personality factors and health locus of control. *BMC Geriatr.* 2011; 21:11-87.
57. Franceschi C, Motta L, Valensin S, Rapisarda R, Franzone A, Berardelli M. Do men and women follow different trajectories to reach extreme longevity? Italian Multicenter Study on Centenarians (IMUSCE). *Aging (Milano).* 2000; 12:77-84.
58. Möller P, Mayer S, Mattfeldt T, Müller K, Wiegand P, Brüderlein S. Sex-related differences in length and erosion dynamics of human telomeres favor females. *Aging (Albany NY).* 2009; 1:733-9.
59. Seripa D, Franceschi M, Matera MG, Panza F, Kehoe PG, Gravina C. Sex differences in the association of apolipoprotein E and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms with healthy aging and longevity: a population-based study from Southern Italy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006; 61:918-23.
60. Blagosklonny MV. Why men age faster but reproduce longer than women: mTOR and evolutionary perspectives. *Aging (Albany NY).* 2010; 2:265-7.
61. Waters DJ, Kengeri SS, Clever B, Booth JA, Maras AH, Schlittler DL, Hayek MG. Exploring mechanisms of sex differences in longevity: lifetime ovary exposure and exceptional longevity in dogs. *Aging Cell.* 2009; 8:752-5.
62. Salaris L. Differential mortality in a long-living community in Sardinia (Italy): a cohort analysis. *J Biosoc Sci.* 2014; 9:1-15.
63. Berzlanovich AM, Keil W, Waldhoer T, Sim E, Fasching P, Fazeney-Dorner B. Do centenarians die healthy? An autopsy study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60:862– 865.

64. Klatt EC, Meyer PR. Geriatric autopsy pathology in centenarians. *Arch Pathol Lab Med* 1987; 111:367–369.
65. de Torbal A, Boersma E, Kors JA, et al. Incidence of recognized and unrecognized myocardial infarction in men and women aged 55 and older: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2006; 27:729–36.
66. Sheifer SE, Gersh BJ, Yanez ND III, Ades PA, Burke GL, Manolio TA. Prevalence, predisposing factors, and prognosis of clinically unrecognized myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Card*. 2000; 35:119–26.
67. Savelieva I, Camm AJ. Clinical relevance of silent atrial fibrillation: prevalence, prognosis, quality of life, and management. *J Intervent Card Electrophysiol*. 2000; 4:369–82.
68. Roberts WC. The heart at necropsy in centenarians. *Am J Cardiol*. 1998; 15:1224-5.
69. Wakida Y, Okamoto Y, Iwa T, Yonemoto T, Kanemaki K, Shiomi T, Mizutani K, Kobayashi T. Arrhythmias in centenarians. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1994; 17:2217-21.
70. Friberg L, Bergfeldt L. Atrial fibrillation prevalence revisited. *J Intern Med*. 2013; 274:461-8.
71. Motta M, Bennati E, Capri M, Ferlito L, Malaguarnera M. Diabetes mellitus in the extreme longevity. *Exp Gerontol*. 2008, 43:102–5.
72. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev*. 2012; 17:545-54.
73. Chessari S, Mangiacavallo G, Pollina R, Priola P, Pupella E, Di Gregoli A, Fradá G. Twelve-lead electrocardiographic analysis and pharmacotherapy in centenarians. *Arch Gerontol Geriatr*. 1996; 22:367-72.

74. Leibowitz D1, Jacobs JM, Stessman-Lande I, Cohen A, Gilon D, Ein-Mor E, Stessman J. Cardiac structure and function and dependency in the oldest old. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59:1429-34.
75. Swapnil N, Liu Y, Orit Ben-David O, Reddy S, Atzmon G, Crandall J, Barzilai N. Lifestyle factors of people with exceptional longevity. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59:1509-12.
76. Hausman DB, Fischer JG, Johnson MA. Protein, lipid, and hematological biomarkers in centenarians: Definitions, interpretation and relationships with health. *Maturitas* 2011; 68:203-9.
77. Andersen SL, Sebastiani P, Dworkis DA, Feldman L, Perls TT. Health span approximates life span among many supercentenarians: compression of morbidity at the approximate limit of the span. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012; 67A:395–405.
78. Perls TT, Bubrick E, Wager CG, Vijg J, Kruglyak L. Siblings of centenarians live longer. *Lancet.* 1998; 351:1560.
79. Kerber RA, O'Brien E, Smith KR, Cawthon, RM. Familial excess longevity in Utah genealogies. *J Gerontol Biol Sci* 2001; 56:B130-B139.
80. Krach CA, Velkoff VA. Centenarians in the United States (US Bureau of the Census, Current Population Reports, Series P23-199RV, US Government Printing Office, Washington DC). 1999.
81. Ljungquist B, Berg S, Lanke J, Mclearn Ge, Pedersen NL. The effect of genetic factors for longevity: a comparison of identical and fraternal twins in the Swedish. *J Gerontol* 1998; 53:441–446.
82. Atzmon G, Schechter C, Greiner W. Clinical phenotype in families with longevity. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:274–277.

83. Sorensen T, Nielsen G, Andersen P, Teasdale T. Genetic and environmental influences on premature death in adult adoptees. *N Engl J Med.* 1988; 318:727-732.
84. Tomita-Mitchell A, Muniapp BP, Herrero-Jimenez P, Zarbl H, Thilly WG. Single nucleotide polymorphism spectra in newborns and centenarians: identification of genes coding for rise of mortal disease. *Gene.* 1998; 223:381–391.
85. Schächter F, Faure-Delanef L, Guénot F, Rouger H, Froguel P, Lesueur-Ginot L, Cohen D. Genetic associations with human longevity at the APOE and ACE loci. *Nat Genet.* 1994; 6:29-32.
86. Rebeck GW, Perls TT, West HL, Sodhi P, Lipsitz LA, Hyman BT. Reduced apolipoprotein E4 allele frequency in the oldest old Alzheimer's patients and cognitively normal individuals. *Neurology.* 1994; 44:1513–1516.
87. Gudmundsson H, Gudbjartsson DF, Frigge M, Gulcher JR, Stefansson K. Inheritance of human longevity in Iceland. *Eur J Hum Genet.* 2000; 8:743-749.
88. Nemani M, Sahbatou M, Blanche H, Thomas G, Pascoe L. The efficiency of genetic analysis of DNA from aged siblings to detect chromosomal regions implicated in longevity. *Mech Ageing Dev.* 2000; 119:25–39.
89. Puca AA, Daly MJ, Brewster SJ, Matisse TC, Barrett J, Shea-Drinkwater M, Kang S, Joyce E, Nicoli J, Benson E. A genome-wide scan for linkage to human exceptional longevity identifies a locus on chromosome 4. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001; 98:10505–10508.
90. Wheeler HE, Kim SK. Genetics and genomics of human ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2011; 366:43-50.

91. Silverman JM, Smith CJ, Marin DB, Birstein S, Mare M, Mohs RC. Identifying families with likely genetic protective factors against Alzheimer disease. *Am J Hum Genet.* 1999; 64:832-838.
92. Murabito JM, et al. The Search for Longevity and Healthy Aging Genes: Insights from epidemiological studies and samples of long-lived individuals. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012; 67A: 470-479.
93. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975; 23:433-41.
94. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). *J. Geront* 2001; 56:366-377.
95. Katz S, Downs TD, Cash HR, Grotz RC. Progress in development of index of ADL. *Gerontologist* 1970; 1:20-30.
96. Charlson Me, Pompei p, Ales KL, MacKenzie CR: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987, 40:373-89.
97. Rose GA, Balckburn H. *Cardiovascular Survey Methods.* Geneva: World Health Organization, 1968; 1–88.
98. Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetière P, Tavernier B, Alperovitch A, Tzourio C. Show walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 339:b4460.
99. Andersen-Ranberg K, Schroll M, Jeune B. Healthy centenarians do not exist, but autonomous centenarians do: a population-based study of morbidity among Danish centenarians. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49:900-908.

100. Evert J, Lawler E, Bogan H, Perls T. Morbidity profiles of centenarians: Survivors, delayers, and escapers. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003; 58A:232-237.
101. Ramos M, Romero E, Mora J, Silveira LJ, Ribera JM. One-year analysis of mortality in an acute geriatric unit. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2007; 42:212-217.
102. Davey A, Elias MF, Siegler IC, Lele U, Martin P, Johnson MA. Cognitive function, physical performance, health, and disease: norms from the Georgia centenarian study. *Exp Aging Res.* 2010; 36:394-425.
103. Perls TT, Wilmoth J, Levenson R, Drinkwater M, Cohen M, Bogan H, Joyce E, Brewster S, Kunkel L, Puca A. Life-long sustained mortality advantage of siblings of centenarians. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2002; 99:8442–8447.
104. Cornu JF. L'electrocardiogramme des centenaires. *Rev Med Suisse Rom.* 1979; 99:107–113.
105. Rohla M, Lengyel E. Studies of centenarians in Hungary: results of twelve-lead electrocardiographic analysis. In: *Centenarians in Hungary. A sociomedical and demographic study.* Edited by Beregui E. *Interdiscipl Top Gerontol.* Basel, Karger, 1990; 27:47–52.
106. Suzuki M, Wilcox BJ, Wilcox CD. Implications from and for food cultures for cardiovascular disease: longevity. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2001; 10:165-71.
107. Klich-Raczka A, Zyczkowska J, Grodzicki T. Electrocardiogram in centenarians. *Kardiol Pol.* 2003, 58:275–81.
108. Lakkireddy DR, Clark RA, Mohiuddin SM. Electrocardiographic findings in patients >100 years of age without clinical evidence of cardiac disease. *Am J Cardiol.* 2003; 92:1249–1251.

109. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001; 285:2370-5.
110. Keyzer JM, Hoffmann JJ, Ringoir L, Nabbe KC, Widdershoven JW, Pop VJ. Age- and gender-specific brain natriuretic peptide (BNP) reference ranges in primary care. *Clin Chem Lab Med*. 2014; 52:1341-6.
111. Kara K, Mahabadi AA, Geisel MH, Lehmann N, Kälsch H, Bauer M. B-type natriuretic peptide: distribution in the general population and the association with major cardiovascular and coronary events--the Heinz Nixdorf Recall Study. *Clin Res Cardiol*. 2014; 103:125-32.
112. de Lemos JA<sup>1</sup>, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*. 2003; 362:316-22.
113. Carugo S, Solari D, Esposito A, Pernigotti A, Caimi B, Redaelli C. Clinic blood pressure, ambulatory blood pressure and cardiac structural alterations in nonagenarians and in centenarians. *Blood Press*. 2012; 21:97-103.
114. Nybo M, Jeune B, Andersen-Ranberg K. Natriuretic peptide concentrations in centenarians. *J Am Geriatr Soc*. 2012; 60:991-3.
115. Szewieczek J, Dulawa J, Gminski J, Kurek A, Legierska K, Francuz T. Better cognitive and physical performance is associated with higher blood pressure in centenarians. *J Nutr Health Aging*. 2011; 15:618-22.
116. Martínez-Sellés M. What do women have in their hearts? *Rev Esp Cardiol*. 2007; 60:1118-21.



117. Ogliari G, Mari D, Ronchetti F, Arcudi S, Massariello F, Monti D. Gender-differences in centenarians: Health status and life-style. *Eur Geriatr Med.* 2013; 4:S122.
118. Austad SN. Why women live longer than men: sex differences in longevity. *Gend Med.* 2006; 3:79-92.
119. Regal-Ramos RJ, Salinero-Fort MA, Cruz-Jentoft AJ. Mortality Predictive Factors of a Clinical Cohort of Elderly Patients. *Aten Primaria.* 2005; 36:480-6.
120. Benítez-Rosario MA. Impact of Functional and Cognitive Status on Elderly People Living in the Community. *Aten Primaria.* 2005; 36:487-8.
121. Dujardin KS, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, Bailey KR, Seward JB, Tajik AJ. Mortality and morbidity of aortic regurgitation in clinical practice. A long-term follow-up study. *Circulation.* 1999; 99:1851-7.
122. Takayama M, Hirose N, Arai Y, Gondo Y, Shimizu K, Ebihara Y. Morbidity of Tokyo-area centenarians and its relationship to functional status. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62:774-782.
123. Poon LW, Woodard JL, Stephen Miller L, Green R, Gearing M, Davey A. Understanding dementia prevalence among centenarians. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012; 67:358-65.
124. Ferruci L. The Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA): A 50-Year-Long Journey and Plans for the Future. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008; 63:1416-1419.

**ANEXOS**



## **Anexo I. Investigadores participantes en el estudio “Caracterización Científica del Corazón del Centenario (Estudio 4C)”**

Manuel Martínez-Sellés, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Bernardo García de la Villa, MD<sup>3</sup>, Alfonso J. Cruz-Jentoft, MD, PhD<sup>4</sup>, Maria Teresa Vidán, MD, PhD<sup>1</sup>, Pedro Gil, MD, PhD<sup>5</sup>, Luis Cornide, MD, PhD<sup>6</sup>, Miriam Ramos Cortés, MD<sup>6</sup>, José Luis González Guerrero, MD<sup>7</sup>, Sonia María Barros Cerviño, MD<sup>8</sup>, Óscar Díaz Castro, MD<sup>9</sup>, Teresa Pareja, MD<sup>10</sup>, Elisabet Sánchez, MD, PhD<sup>4</sup>, Danitza Cimera, MD<sup>1</sup>, Marta Vigara, MD<sup>5</sup>, Javier Balaguer, MD<sup>10</sup>, María Victoria Mogollón Jiménez, MD<sup>7</sup>, Fernando Veiga Fernández, MD<sup>8</sup>, Carlos González Juanatey, MD<sup>8</sup>, Ana Testa Fernández, MD<sup>8</sup>, Jesús Mateos del Nozal, MD<sup>4</sup>, Sandra Vázquez, RN<sup>1</sup>, Noelia Urueña, MD, PhD<sup>11</sup>, Javier López Díaz, MD, PhD<sup>11</sup>.

<sup>1</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid

<sup>2</sup>Universidad Europea de Madrid y Universidad Complutense de Madrid

<sup>3</sup>Hospital de Manacor, Mallorca

<sup>4</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid

<sup>5</sup>Hospital Clínico de San Carlos, Madrid

<sup>6</sup>Hospital del Sureste, Arganda del Rey. Madrid

<sup>7</sup>Hospital de Cáceres

<sup>8</sup>Hospital de Lugo

<sup>9</sup>Hospital do Meixoeiro, Vigo. Pontevedra

<sup>10</sup>Hospital de Guadalajara

<sup>11</sup>Hospital Universitario de Valladolid

## **Anexo II. Protocolo del consentimiento informado.**

Versión 3. Hoja 5



### **4C Caracterización Científica del Corazón del Centenario**

Sección de Cardiología Geriátrica/Sociedad Española de Cardiología – Sociedad Española de Geriatria y Gerontología

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

El objetivo de este documento es informarle sobre el estudio en el que se le ha invitado a participar. Es importante que comprenda por qué se realiza el estudio y lo que conlleva antes de que usted decida participar. Por favor tómese el tiempo necesario para leer la siguiente información, y si hay algo que no entienda pregúntele al médico que le ha invitado a participar en el estudio o a sus colaboradores.

Objetivo principal del estudio

- Describir las peculiaridades anatómicas y fisiológicas del corazón del centenario.

Descripción del Estudio

En este estudio participarán unos 100 centenarios. El estudio se basará en datos de su historia médica previa, en la realización de medidas antropométricas (talla y peso) en la toma de constantes (tensión arterial y frecuencia cardíaca), pruebas de electrocardiograma, ecocardiograma (ecografía cardíaca) y un análisis de sangre.

Su participación en el estudio permitirá conocer mejor la anatomía y función del corazón centenario.

Confidencialidad

Todos los datos recogidos en el estudio serán tratados de forma estrictamente confidencial y serán utilizados para la valoración del estudio sin desvelar en ningún momento su nombre y apellidos. Los registros serán anonimizados mediante un código alfa numérico. Existe la posibilidad de que se presenten los resultados de esta investigación en reuniones y/o publicaciones, sin que su identidad sea desvelada en ningún momento.

El consentimiento para el tratamiento de sus datos personales es revocable. Usted puede ejercer el derecho de acceso, rectificación y cancelación dirigiéndose al investigador.

Yo, \_\_\_\_\_

(nombre y apellidos escrito a mano por el voluntario o su familiar (en tal caso especificar parentesco)

He leído esta hoja.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con \_\_\_\_\_ (nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

**Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio**

**Firma del Voluntario (o familiar)**

**Firma del Investigador**

**Fecha** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## Anexo III. Protocolo de estudio.

Versión 3. Hoja 1



### 4C Caracterización Científica del Corazón del Centenario

Sección de Cardiología Geriátrica/Sociedad Española de Cardiología – Sociedad Española de Geriatria y Gerontología  
**ENVIAR LAS 5 HOJAS ESCANEADAS A [mmselles@secardiologia.es](mailto:mmselles@secardiologia.es) O POR FAX A LA ATENCIÓN DEL DR. MTNZ SELLES A 915868276**

Código Hospital (ver hoja 2) \_\_\_\_\_ N° de centenario: \_\_\_\_\_

#### Criterios de inclusión

1. Edad  $\geq 100$  años ☐ SÍ ☐ NO  
 2. Consentimiento informado ☐ SÍ ☐ NO  
 3. Consent. subestudio genético ☐ SÍ ☐ NO

#### Criterios de exclusión

1. Individuo ambulante con desplazamiento al centro no factible ☐ SÍ ☐ NO  
 2. Paciente ingresado con alta no prevista hoy o mañana ☐ SÍ ☐ NO

Fecha Inclusión ____/____/____ Edad ____ Sexo ____ Nombre _____		Tfnos _____	
F.Nac. ____/____/____ Lugar.Nac. _____		Lugar.Nac. Padre _____ Lugar.Nac. Madre _____	
<b>Exploración Física</b> - TA ____/____ mmHg - FC ____ lpm - PESO ____ Kg - PERIMETRO CINTURA ____ cm - TALLA ____ cm (en inmobilizados se calculará a partir de altura de rodilla: Hombres = 64,19 - (0,04 x edad) + (2,02 x altura rodilla) Mujeres = 84,88 - (0,24 x edad) + (1,83 x altura rodilla)		¿Alguno de sus padres o hermanos ha vivido más de 90 años? <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO	
<b>ECG</b> , fecha ____/____/____ Ritmo: RS <input type="radio"/> FA <input type="radio"/> Flutter <input type="radio"/> MP <input type="radio"/> Otro ____ <input type="radio"/> QRS: ____ ms QRS: Estrecho <input type="radio"/> BCR1 <input type="radio"/> Escanear y enviar mail con código BCRD <input type="radio"/> hospital + N° centenario a: TCIV <input type="radio"/> insuficienciardiaca.hcuv@yahoo.es MP <input type="radio"/>		<b>Ubicación Actual</b> Domicilio propio, no hospitalizado <input type="checkbox"/> Residencia, no hospitalizado <input type="checkbox"/> Hospitalizado, alta prevista hoy/mañana a domicilio <input type="checkbox"/> Hospitalizado, alta prevista hoy/mañana a residencia <input type="checkbox"/>	
<b>ECOCARDIOGRAMA</b> fecha ____/____/____ <b>Ver hoja 3. Enviar CD con código hospital + N° centenario por correo ordinario a: Javier López, Secretaría de Cardiología 7ª planta Ala Este, Hospital Clínico de Valladolid, Calle Ramón y Cajal N° 5, 47005, Valladolid</b>		<b>Charlson (Redondear números)</b> Infarto de Miocardio 1 ICC 1 EVP ( incluye AAA 6 cm ) 1 Enfermedad Cerebrovascular 1 Demencia 1 EPOC 1 Enfermedad tejido conectivo 1 Úlcus péptico 1 Hepatopatía Leve 1 DM sin afectación orgánica 1 Hemiplejia 2 IRC moderada-severa 2 DM con afectación orgánica 2 Cáncer reciente (<5a) sin met. 2 Leucemia (Aguda o Crónica) 2 Linfoma 2 Hepatopatía moderada/severa 3 Cáncer con metástasis 6 SIDA ( no solo HIV positivo ) 6 <b>TOTAL</b> <span style="border: 1px solid black; padding: 2px 10px;"> </span>	
<b>Análítica</b> , fecha ____/____/____ : Glucemia _____ Creatinina _____ Hb _____ HbA1c _____ Colesterol _____ LDL _____ HDL _____ Triglicéridos _____ BNP _____ y/o Nt pro-BNP _____ TnT _____ y/o TnI _____ Proteína C reactiva _____ <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO Muestra para subestudio genético <input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO (ver hoja 4)			



## 4C Caracterización Científica del Corazón del Centenario

Sección de Cardiología Geriátrica/Sociedad Española de Cardiología – Sociedad Española de Geriatria y Gerontología

Hospital \_\_\_\_\_ N° de centenario: \_\_\_\_\_

### OTROS TESTS GERIÁTRICOS

#### Mental SPMSQ Pfeiffer (Redondear nº errores)

1. ¿Qué día es hoy? (día/mes/año)
2. ¿Qué día de la semana es hoy?
3. ¿Dónde estamos ahora?
4. ¿Cuál es su número de teléfono? (o su dirección)
5. ¿Cuántos años tiene?
6. ¿Cuál es su fecha de nacimiento?
7. ¿Quién es el presidente del país actualmente?
8. ¿Quién fue el presidente anterior?
9. ¿Cuál es o era el nombre de sus padres?
10. Reste de 3 en 3 a partir de 20, hasta 0

0-2 errores: normal.

3-4 errores: deterioro cognitivo leve.

5-7 errores: deterioro cognitivo moderado.

8-10 errores: deterioro cognitivo importante.

Permitir un error más si no tiene educación primaria.

Permitir un error menos si tiene estudios superiores.

#### VALORACIÓN NUTRICIONAL(MNA-SF)Redondear

**A** ¿Ha comido menos por falta de apetito, problemas digestivos, dificultades de masticación o deglución en los últimos 3 meses?

0=mucho menos 1=menos 2=igual

**B** Pérdida reciente de peso (<3 meses)

0=>3kg 1=no lo sabe 2=1-3kg 3=no

**C** Movilidad

0=cama-sillón 1=domicilio 2=sale calle

**D** Ha tenido una enfermedad aguda o situación de estrés psicológico en los últimos 3 meses?

0=sí 2=no

**E** Problemas neuropsicológicos

0=demencia/depresión grave 1=moderada 2=no

**F1** IMC (peso / (talla)<sup>2</sup> en kg/m<sup>2</sup>)

0=<19 1=19-21 2=21-23 3>=23

**F2** Si IMC no posible: Circunferencia pantorrilla

0= CP<31cm 3= CP≥31cm

12-14 puntos: normal

8-11 puntos: riesgo de malnutrición

0-7 puntos: malnutrición

#### CÓDIGOS HOSPITAL

CA. Hospital de Cáceres  
 CSC. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid  
 GMCA. S. Cardiología. H Gregorio Marañón. Madrid  
 GMGE. S. Geriatria. H Gregorio Marañón. Madrid  
 GU. Hospital de Guadalajara  
 MM. Hospital de Manacor. Mallorca  
 MV. Hospital do Meixoeiro. Vigo. Pontevedra  
 RC. Hospital Ramón y Cajal. Madrid  
 SA. Hospital del Sureste. Arganda. Madrid  
 UV. Hospital Universitario de Valladolid  
 LU. Hospital de Lugo

#### SITUACIÓN SOCIAL, ESTILO/CALIDAD DE VIDA

¿Como considera usted que es su salud del 1 al 10? \_\_\_\_\_

Estado civil \_\_\_\_\_

Número de hijos \_\_\_\_\_

Con quien vive actualmente \_\_\_\_\_

Frecuencia con la que se reúne con familiares  
 diaria ☐ semanal ☐ mensual ☐ anual ☐

¿Está más de 2h al día solo? ☐ SI ☐ NO

Ámbito (redondear lo que proceda) Rural ☐ Urbano ☐

Años de escolaridad \_\_\_\_\_

Profesión \_\_\_\_\_

¿Ejercicio físico regular antes de los 65? ☐ SI ☐ NO

¿Ejercicio físico regular después de los 65? ☐ SI ☐ NO

¿Actividad regular desde los 65?redondear lo que proceda  
 Física ☐ Cultural ☐ Laboral ☐ Otra ☐

Capacidad para caminar 6 m ☐ SI ☐ NO

Tiempo en recorrer 6 m \_\_\_\_\_

#### Katz (Redondear Letra)

**A.** Independiente en alimentación, continencia, movilidad, retrete, vestirse y bañarse.

**B.** Independiente para todo lo anterior excepto una.

**C.** Independiente para todo excepto bañarse y otra.

**D.** Independiente para todo menos baño, vestirse y otra.

**E.** Independiente para todo menos baño, vestirse, WC y otra.

**F.** Independiente para todo excepto bañarse, vestirse, retrete, movilidad y otra función.

**G.** Dependiente en las seis funciones.

**H.** Dependiente en al menos dos funciones, pero no clasificable como C, D, E o F.

#### TÓXICOS

	Actual	Previo	Cigarrillos/día	Años	NO
Tabaco:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____	<input type="checkbox"/>

	Actual	Previo	Vasos o copas/semana	Años	NO
Alcohol:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____	_____	<input type="checkbox"/>

